



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**Iminoamidas, azalactonas y 1,3-dienos como nuevos
sustratos en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica de
dióxidos de azometino**

María González Esguevillas

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González

Catedrático (UAM)

Dr. Javier Adrio Sevilla

Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2014

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Juan Carlos Carretero González y del Prof. Javier Adrio Sevilla.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, CTQ2009-07791), del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, CTQ2012-35790) y Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPU) del Ministerio de Ciencia e Innovación (2010-2014)(AP2009-4241).

Al terminar la Licenciatura en Salamanca estaba convencida de no hacer el Doctorado, y gracias a Dios el destino me trajo a Madrid, a los laboratorios Lilly donde descubrí que realmente me gustaba la investigación. Pasé grandes momentos con mis chicos de DCSG y gracias a todo lo que me enseñásteis comprendí que esto sí podría ser lo mío.

Cuando esta experiencia llegaba a su fin, el Prof. Juan Carlos Carretero me ofreció lo que ahora es una realidad, la posibilidad de realizar la Tesis Doctoral. Gracias por confiar en mí y darme esta oportunidad. De igual manera tengo que agradecerle al Prof. Javier Adrio. Javi una vez me dijiste que uno de tus objetivos conmigo era que te diese una respuesta “menos gallega”, un sí o un no, y la verdad no sé si has conseguido muchos síes pero yo sí recuerdo algún no. En 5 años ocurren muchas cosas, pero contigo he aprendido a discutir sobre química, y eso me gusta. Gracias. Gracias también al Prof. Patrick J. Walsh por darme la oportunidad de realizar una estancia breve en su laboratorio de UPenn en Philadelphia. Fue una experiencia inolvidable.

A mis chicas del labo: Bea siempre decías que yo era tu apoyo en el labo, pero no dudes que tú también eras el mío. Hemos pasado grandes momentos, hasta las mil, y seguro que nos quedan muchos más. Nuria, fuiste una llegada inesperada, y estábamos deseando “captarte” en nuestro cuadrante, y menos mal que pasó. Has sido un gran apoyo, compañera y amiga; y aunque diga eso de: “Yo no he venido aquí a hacer amigos” sabes que no es verdad, que te lo dice una “castellana un lunes por la mañana”, pero sabemos que esto no se acaba aquí.

Algo que he aprendido en estos años es a enseñar, no sé si bien o mal. Muchas gracias a mis becarios: Miguel Ángel y Enrique. Pero sobretudo a Ana, tú fuiste la primera y este último año y medio he tenido la suerte de compartir contigo dos proyectos. Una de las cosas más bonitas que me han dicho en el trabajo me lo dijiste tú en un mensaje: “Gracias, porque has hecho que esto me guste, porque a tí te gusta y lo transmites”. No sabes cómo me alegró ese día y aún hoy al recordarlo. Muchas gracias.

A toda gente del labo, pasados y presentes, gracias por compartir esas conversaciones a primera hora, reacciones, cotilleos, disgustos, mudanzas, bizcochos, ánimos en los momentos malos, esos “¿por qué me miras mal? ...momentos que se han quedado grabados en la retina de todos. Todos hemos compartido grandes momentos.

Y a todos los compañeros del M01, esas conversaciones en resonancia, por las escaleras en el momento justo, hacen que el trabajo sea mejor.

Y por fin, para mí uno de los agradecimientos más importantes, a mi familia porque gracias a vosotros estoy aquí hoy. A mis padres, especialmente a mi madre, porque aunque sea verdad que me parezco más a papá en todo, tú eres la que siempre me levanta cuando no tengo fuerzas o estoy a punto de caer. Y por su puesto, a mi ejemplo a seguir, mi apoyo, mi mejor amiga, una de las pocas personas que sin decirle nada sabe todo lo que pienso. Gracias Esther por estar ahí siempre y por hacerme el regalo más bonito de todos: ser tía.

Y por último, pero no por ello menos importante, gracias a Santi porque siempre estás ahí, en los buenos y en los malos momentos. Sabes cuando me pasa algo, y siempre sabes qué hacer o decir para volverme a sacar la sonrisa cuando la pierdo. Hemos compartido grandes momentos y espero que sean muchos más. Eres un gran amigo. Y por supuesto a todos mis chic@s de Benavente y Zamora, porque con vosotros puedo olvidarme de todo disfrutando de una de las cosas que más me gusta: la música.

Por todo y a todos, GRACIAS.

*“Si un día la tristeza te hace una invitación,
dile que ya tienes un compromiso con la alegría
y que le serás fiel toda la vida”*

Jorge Mario Bergoglio (Papa Francisco I)

A mi familia, en especial a mi niña y mayor tesoro:

Paula

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* **2007**, 72, 13A.

ACN:	Acetonitrilo
AL:	Ácido de Lewis
Ar:	Aromático
Binap:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Binol:	2,2'-1,1'-Bi-2-naftol
Bn:	Bencilo
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BOX:	Bisoxazolina
Cat:	Catalizador
Cbz:	Carbobenciloxi
Cp:	Ciclopentadienilo
Cy:	Ciclohexilo
DABN:	1,1'-Binaftil-2,2'-diamina
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM:	Diclorometano
DDQ:	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
Difluorophos:	5,5'-Bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DIPEA:	Diisopropiletilamina
DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMF:	Dimetilformamida
DME:	1,2-Dimetoxietano

DMSO:	Dimetil sulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DuPhos:	1,2-bis(fosfolano)benceno
E ⁺ :	Electrófilo
<i>ed</i> :	Exceso diastereomérico
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
Equiv:	Equivalente(s)
ES:	Electrospray
EWG:	Grupo atractor de electrones
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
(R)-BTfM-Garphos:	2,2'-Bis[bis(3,5-trifluorometilfenil)fosfino]-4,4',6,6'-tetrametoxibifenil
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
HMDS:	Hexametildisilazano
IE:	Impacto electrónico
Josiphos:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
LUMO:	Orbital molecular vacío de menor energía
Mandiphos:	1,1'-Bis[(R)- α -(dimetilamino)bencil]-2,2'-bis(difenilfosfino)ferroceno
MeOBiPhep:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
ML*:	Complejo metálico quiral
MS:	Tamiz molecular
Naft. :	Naftilo
nOe:	Efecto nuclear Overhauser

Norphos:	2,3-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
n.d. :	No determinado
Nu ⁻ :	Nucleófilo
Phanephos:	4,12-Bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano
PHOX:	Fosfinooxazolina
Py:	Piridina
PyBOX:	2,6-Bisoxazolinpiridina
Quinap:	1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
Quinox:	2-(4,5-Dihidro-2-oxazolil)quinolina
r.d. :	Relación diastereomérica
r.r:	Relación regioisomérica
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
(R)- Segphos:	(R)-(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
(R)-DM-Segphos:	(R)-5,5'-Bis[di(3,5-di-metilfenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
(R)-DTBM-Segphos:	(R)-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
Solphos:	7,7'-Bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bi(2H-1,4-benzoxazina)
ta:	Temperatura ambiente
Taniaphos:	1-[(R)-(Dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
TBDMS:	<i>terc</i> -Butildimetilsililo
^t Bu:	<i>terc</i> -butil
TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio
TCF:	TioclickFerrophos

TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
TMEDA:	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletildiamina
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Tol-Binap:	2,2'-Bis-(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftil
Ts:	<i>p</i> -Toluensulfonilo
Vol:	volumen
Walphos:	2-[2-(Difenilfosfino)fenil]ferroceniletildifenilfosfino

INDICE

PREFACIO	3
1. INTRODUCCIÓN: AVANCES EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO	11
1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	13
1.2 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	16
1.2.1. Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica	16
1.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis	20
1.3 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN EN EL DIPOLARÓFILO	24
1.3.1. Dipolarófilos derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados	24
1.3.2. Dipolarófilos derivados de ácidos α,β -insaturados- β -sustituidos	28
1.3.3. Enonas	30
1.3.4. Nitroderivados α,β -insaturados	32
1.3.5. Sulfonas α,β -insaturadas	35
1.3.6. Dipolarófilos α,β -insaturados α,α' -disustituidos	39
1.3.7. Dipolarófilos fluorados	46
1.3.8. Quinonas	49
1.3.9. Fullerenos	51
1.4 CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN: [6+3] Y [3+3]	54
1.4.1. Cicloadición [6+3]	54
1.4.2. Cicloadición [3+3]	57
1.5 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS	

DE AZOMETINO: VARIACIÓN EN EL DIPOLO	57
1.5.1. α -iminoésteres alquílicos	58
1.5.2. Iluros de azometino cíclicos	59
1.5.3. α -iminofosfonatos	62
1.5.4. α -iminonitrilos	63
1.5.5. α -iminopiridinas	63
1.5.6. α -sililiminas	64
1.6 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ORGANOCATALÍTICA DE ILUROS DE AZOMETINO	66
1.6.1. Activación mediante aminocatálisis	67
1.6.2. Catálisis mediante ácidos de Brønsted quirales	69
1.6.3. Activación con ureas	73
2. α-IMINOAMIDAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	77
2.1 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 2-AMIDOPIRROLIDINAS	79
2.2 TIPOS DE ILUROS DE AZOMETINO	81
2.3 ANTECEDENTES, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	84
2.3.1. Objetivos	88
2.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE α -IMINOAMIDAS	89
2.4.1. Síntesis de las α -iminoamidas de partida	89
2.4.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	93
2.4.3. Alcance estructural de la reacción de α -iminoamidas con <i>N</i> -metilmaleimida	96
2.4.4. Alcance estructural de la reacción de α -iminoamidas con otros dipolarófilos	101

2.5 APLICACIONES SINTÉTICAS	105
2.5.1. Utilidad sintética de las amidas de Weinreb	105
2.5.2. Importancia de la estructura de pirrolizidina	106
2.6 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL	109
2.6.1. Cicloadición con <i>N</i> -metilmaleimida	109
2.6.2. Cicloadición con otros dipolarófilos	110
2.6.3. Pirrolizidina 49	111
2.7 ESTUDIOS COMPETITIVOS	111
2.8 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	113
2.9 CONCLUSIONES	116
3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ALQUILIDEN-AZALACTONAS	121
3.1 PROPIEDADES E INTERÉS DE LAS 4-AMINO-4-CARBOXIPROLINAS	123
3.2 ANTECEDENTES: AZALACTONAS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	127
3.2.1. Alquil-azalactonas en catálisis asimétrica	127
3.2.2. Alquiliden-azalactonas en reacciones de cicloadición	130
3.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	134
3.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ALQUILIDEN-AZALACTONAS	135
3.4.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida	135
3.4.2. Síntesis de las alquiliden-azalactonas de partida	136
3.4.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	139
3.4.4. Alcance estructural de la reacción entre alquiliden-azalactonas con α -iminoésteres. Sustitución en el α -iminoéster	145
3.4.5. Alcance estructural de la reacción entre alquiliden-azalactonas con α -iminoésteres. Sustitución en la azalactona	148

3.4.6. Reacción de desprotección	150
3.4.7. Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con alquiliden-azalactonas. Obtención de la serie <i>trans'</i>	152
3.5 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL	159
3.5.1. Cicloadición entre el iminoéster 53b y la azalactona 57a : Serie <i>trans</i>	159
3.5.2. Asignación configuracional: serie <i>cis</i>	160
3.5.3. Cicloadición entre el iminoéster 52b y la azalactona 56a . Serie <i>trans'</i>	161
3.5.4. Estudio comparativo por RMN entre la serie <i>trans</i> y la serie <i>trans'</i>	161
3.5.5. Asignación configuracional del compuesto 68b	163
3.6 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	163
3.7 CONCLUSIONES	166
4. 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA	171
4.1 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	173
4.2 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	177
4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	178
4.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE 1,3-DIENOS ACTIVADOS	180
4.4.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida	180
4.4.2. Síntesis de 1,3-dienos activados	181
4.4.3. Cicloadición sobre el doble enlace γ,δ : Serie <i>exo</i>	184
4.4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción	184
4.4.3.2. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el α -iminoéster	187

4.4.3.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el 1,3-dieno	190
4.4.4. Cicloadición en el doble enlace γ,δ . Serie <i>endo</i>	193
4.4.4.1. Optimización de las condiciones de reacción	193
4.4.4.2 Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el iluro de azometino	196
4.4.4.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en 1,3-dieno	197
4.4.5. Doble cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoésteres y 1,3-dienos	199
4.4.6. Adición 1,6 de α -iminoésteres a 1,3-dienos activados. Optimización y alcance estructural de la reacción	202
4.4.7. Síntesis formal de compuestos de interés. Núcleo policíclico de la gracilamina y hexahidrocromeno[4,3-b]pirrolidinas	205
4.5 ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y CONFIGURACIONAL	211
4.5.1. Cicloadición entre el iminoéster 52z y el dieno 70a . Serie <i>exo</i>	211
4.5.2. Asignación configuracional serie <i>endo</i> . Estudio comparativo por RMN entre serie <i>exo</i> y <i>endo</i>	212
4.5.3. Asignación configuracional de los aductos <i>exo:endo</i> - 75c	215
4.5.4. Asignación configuracional de los aductos por el doble enlace α,β	216
4.5.5. Asignación configuracional de los compuestos de adición 1,6	217
4.5.6. Asignación configuracional del triciclo 78	218
4.5.7. Asignación configuracional del tetraciclo 83	218
4.6 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	219
4.7 CONCLUSIONES	224
5. PARTE EXPERIMENTAL	229
A. TÉCNICAS GENERALES	231

B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN	233
5.1 α -IMINOAMIDAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	234
5.1.1. Síntesis de las α -aminoamidas	234
5.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las α -iminoamidas	239
5.1.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoamidas y <i>N</i> -metilmaleimida	246
5.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoamidas y otros dipolarófilos	260
5.1.5. Correlación química. Obtención de las pirrolidinas 50a y 51a	271
5.2 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ALQUILIDEN-AZALACTONAS	273
5.2.1. Síntesis de los α -iminoésteres	273
5.2.2. Síntesis de las alquilidenazalactonas	279
5.2.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y alquiliden-azalactonas (2,5- <i>cis</i>)	284
5.2.4. Procedimiento general para la hidrólisis de los ésteres metílicos	305
5.2.5. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y alquiliden-azalactonas. Formación del aducto 2,5- <i>trans</i>	306
5.3 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	312
5.3.1. Síntesis de los α -iminoésteres	312
5.3.2. Síntesis de 1,3-dienos activados	315
5.3.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y 1,3-dienos (Serie <i>exo</i>)	321
5.3.4. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -	

iminoésteres y 1,3-dienos (Serie <i>endo</i>)	340
5.3.5. Adición 1,6 de α -iminoésteres a 1,3-dienos. Procedimiento general	350
5.3.6. Doble cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y 1,3-dienos	353
5.3.7. Síntesis de los compuestos 78 , 81 y 83	355
ANEXO I	361
I. β -SULFONILENONAS COMO DIPOLARÓFILOS EN CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	365
II. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PIRROLES	375
III. UTILIZACIÓN DE α -IMINOSILILPIRIDINAS COMO NUEVOS ILUROS DE AZOMETINO	393
ANEXO II. PUBLICACIONES	401
En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos	
ANEXO III. DIFRACCIÓN DE RAYOS X	
ANEXO IV. COLECCIÓN DE CROMATOGRAMAS DE HPLC	
ANEXO V. COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN	

Prefacio

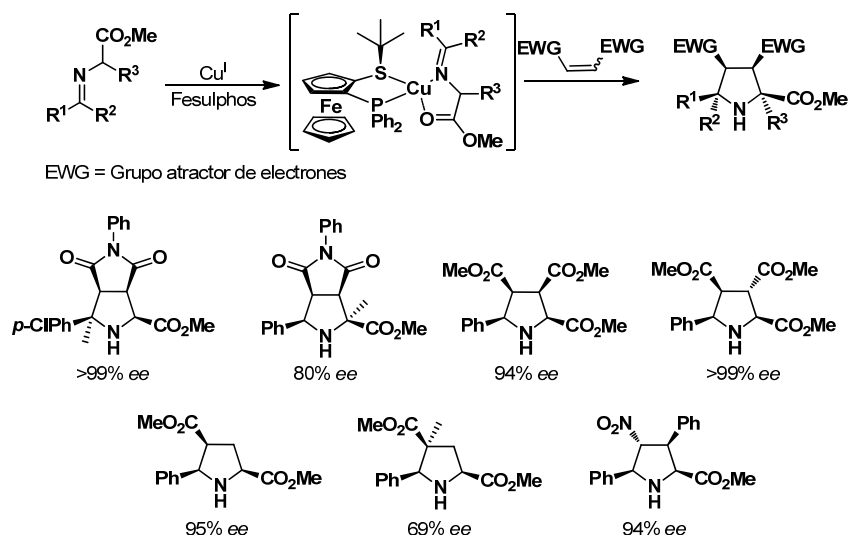
Estructura general de la Tesis Doctoral

PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

El anillo de pirrolidina está considerado como una estructura privilegiada tanto en síntesis orgánica como en química médica, ya que se encuentra presente en numerosos productos naturales y ha servido como plataforma para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos.

Adicionalmente, los derivados de prolina han adquirido una especial relevancia como organocatalizadores. De entre todos los métodos existentes para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas, la reacción de cicloadición **1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados** es un método especialmente práctico y convergente para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas. El gran potencial sintético de esta reacción ha originado que numerosos grupos de investigación hayan centrado sus esfuerzos en este campo, produciéndose grandes avances en los últimos años. Los mejores resultados descritos hasta el momento se han conseguido utilizando como sistema catalítico la combinación de una sal metálica y un ligando quirál. Sin embargo, aún quedan grandes retos por resolver sobre todo en lo que respecta al alcance estructural de la reacción en cuanto a la sustitución en el dipolo y en el dipolarófilo.

En el año 2005 nuestro grupo de investigación describió los primeros resultados en este campo, encontrándose que el sistema catalítico Cu^I/Fesulphos era extraordinariamente eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de α -iminoésteres. La reacción resultó compatible con una amplia gama de dipolarófilos, tales como maleimidas, ésteres α,β -insaturados, aldehídos α,β -insaturados y nitroalquenos (Esquema P.1).



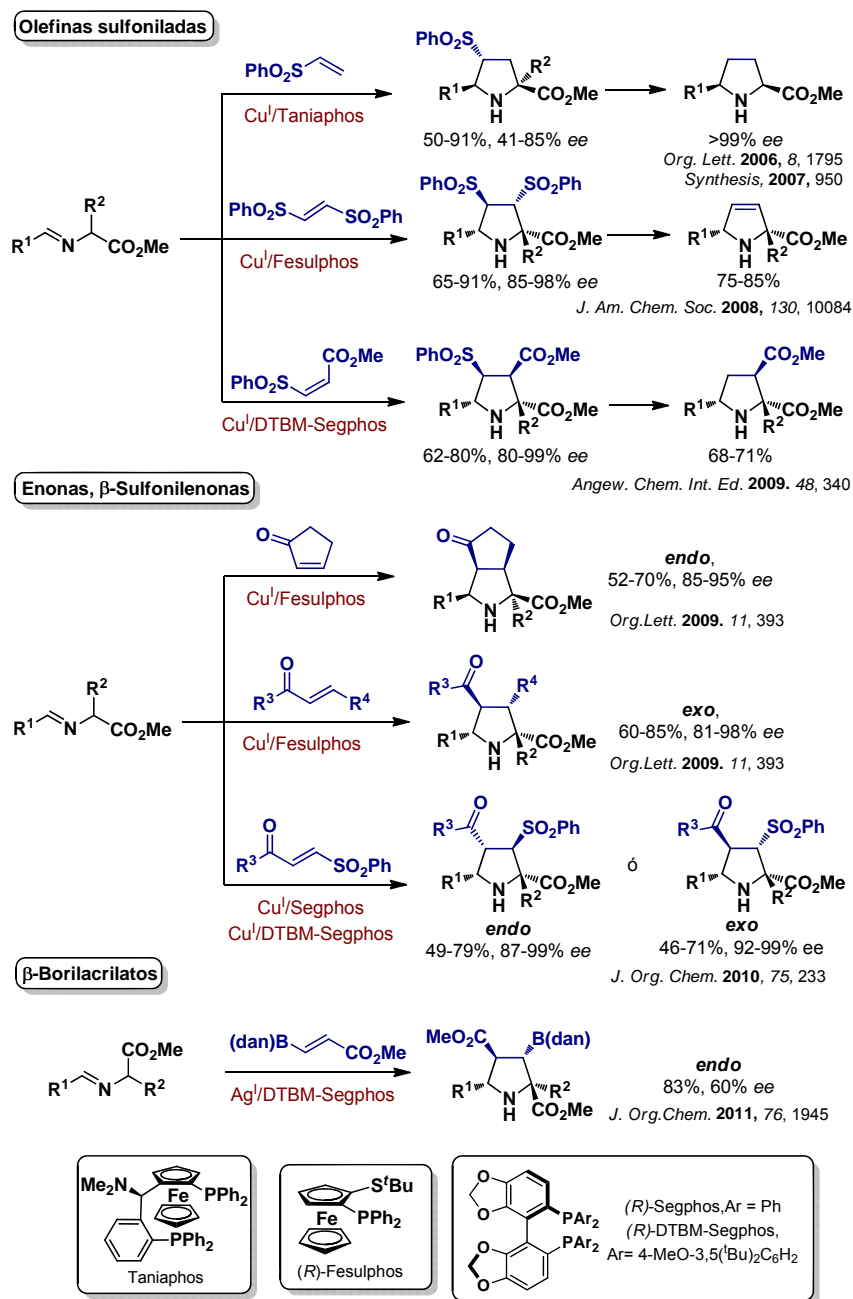
J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 16394; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1714; *Tetrahedron* **2007**, 63, 6587

Esquema P.1

A partir de estos primeros resultados nuestro grupo se ha embarcado en un proyecto encaminado a ampliar el alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, mediante su extensión a una gama lo más amplia posible de dipolarófilos y dipolos hasta ahora no explorados en catálisis asimétrica, pero cuya reactividad abriría nuevas alternativas en la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas. A continuación se enumeran brevemente los resultados publicados por nuestro grupo en esta área fuera del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral. Estos resultados se describirán con más detalle en el capítulo introductorio.

◆ Nuevos dipolarófilos

Durante los últimos años nuestro grupo ha descrito los primeros ejemplos de cicloadición catalítica asimétrica utilizando vinilsulfonas (catalizada por complejos Cu^{I} /Taniaphos), enonas y bis(sulfonil)etilenos (catalizadas por complejos Cu^{I} /Fesulphos), β -sulfonilenonas (catalizada por complejos Cu^{I} /Segphos y Cu^{I} /DTBM-Segphos), (*Z*)-sulfonilacrilatos (catalizada por complejos Cu^{I} /DTBM-Segphos) y β -borilacrilatos (catalizada por complejos Ag^{I} /DTBM-Segphos). La utilización de estos nuevos dipolarófilos ha permitido el acceso a pirrolidinas con nuevos patrones de sustitución (Esquema P.2).

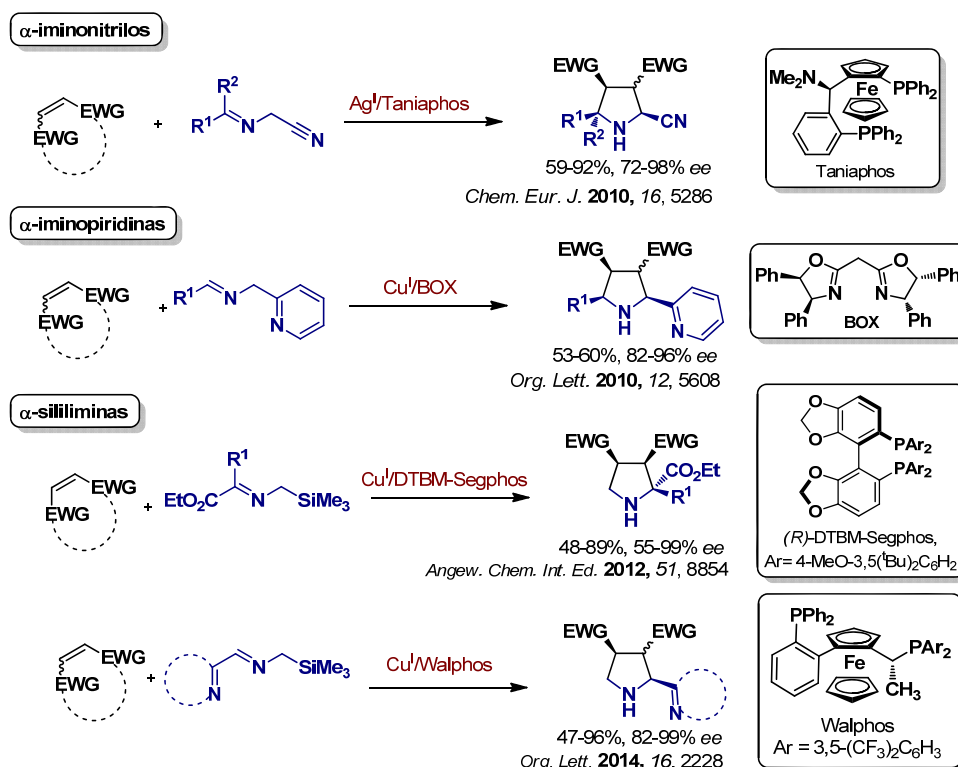


Esquema P.2

Nuevos dipolos

La limitación estructural de la reacción es aún más acusada en lo que respecta al dipolo, ya que generalmente está restringida a la utilización de α-iminoésteres derivados de la glicina y alanina como precursores del iluro de

azometino. Muy recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito los primeros ejemplos de utilización de α -iminonitrilos, α -iminopiridinas y α -sililiminas como precursores del iluro de azometino (Esquema P.3).



Esquema P.3

En este contexto, esta Tesis Doctoral se enmarca en el desarrollo de nuevas variantes de la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, tanto empleando nuevos dipolos como dipolarófilos, que permitan aumentar la variedad estructural de las pirrolidinas obtenidas y, en consecuencia, la aplicabilidad sintética del proceso de cicloadición.

La estructura de la presente Memoria es la siguiente:

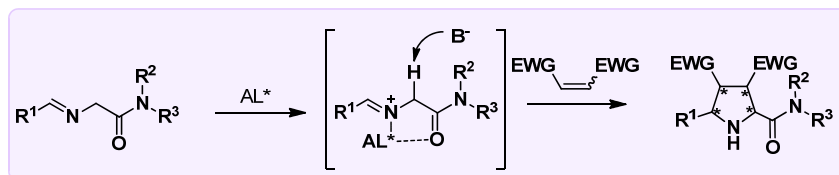
Capítulo 1: Introducción: Avances en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

Este capítulo recoge una introducción general sobre el estado actual de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.

Capítulo 2: α -Iminoamidas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica

La utilización de precursores de iluros de azometino diferentes de α -iminoésteres en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica apenas había sido estudiada hasta el momento. En este capítulo nos proponemos estudiar la reactividad como dipolos de iminas sustituidas con un grupo amida en posición α . La coordinación del ácido de Lewis al átomo de nitrógeno imínico y el carbonilo de la amida podría ser clave tanto en la reactividad como en la inducción asimétrica (Esquema P.4).

Las 2-amidopirrolidinas resultantes presentan un gran potencial sintético, ya que esta transformación abriría paso a la preparación de una amplia gama de pirrolidinas sustituidas en C-2 no accesibles mediante la reacción de cicloadición de α -iminoésteres. El desarrollo de este objetivo se describe en el Capítulo 2 de la presente memoria.

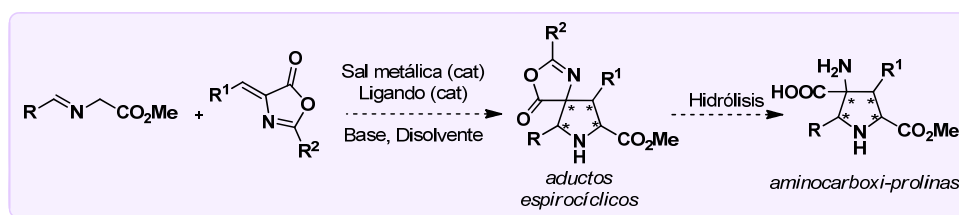


Esquema P.4

Capítulo 3: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquiliden-azalactonas

Una de las limitaciones intrínsecas de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica es la necesidad de utilizar dipolarófilos con sustituyentes electrón atractores. Este requerimiento estructural limita la posibilidad de sintetizar pirrolidinas con grupos ricos en electrones en posiciones C-3 y C-4.

En este capítulo nos proponemos estudiar la utilización de alquiliden-azalactonas como nuevos dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar, que permitirían el acceso en sólo dos pasos de reacción (cicloadición e hidrólisis) a 4-amino-4-carboxiprolinas, estructuras de gran interés en química médica (Esquema P.5). Tras una breve introducción sobre la utilización de las azalactonas en reacciones de cicloadición, en este capítulo se presentan los resultados obtenidos utilizando alquiliden-azalactonas como nuevos dipolarófilos.



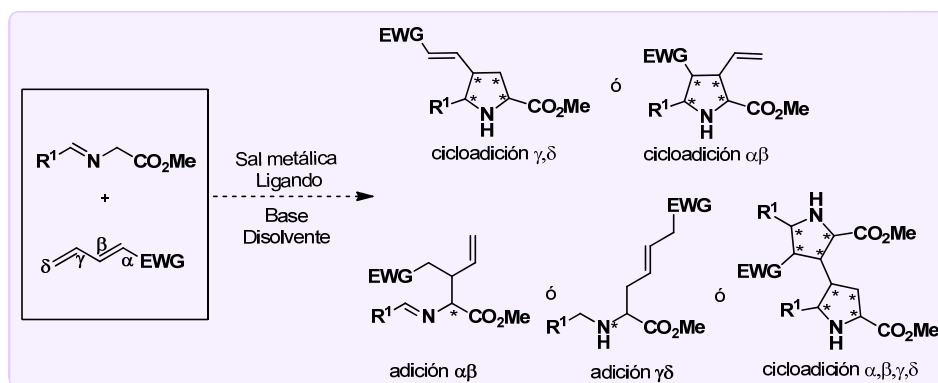
Esquema P.5

Capítulo 4: 1,3-dienos activados en reacciones de cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

A pesar de su gran potencial sintético, la utilización de 1,3-dienos en la reacción de cicloadición [3+2] con iluros de azometino apenas ha sido estudiada y no existen precedentes de su versión asimétrica.

En este capítulo nos planteamos el desarrollo de la primera variante catalítica asimétrica de la reacción entre 1,3-dienos activados y α -iminoésteres. Este proceso supone un gran reto dado las diversas posiciones potencialmente reactivas que presentan los dienos y la dificultad de encontrar un sistema catalítico capaz de controlar la quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso (Esquema P.6).

Tras una breve introducción sobre la utilización de 1,3-dienos activados en catálisis asimétrica, en este capítulo se presentan los resultados obtenidos utilizando 1,3-dienos como nuevos dipolarófilos.



Esquema P.6

Capítulo 5: Parte experimental

En este capítulo se recogen los procedimientos experimentales y datos de caracterización de todos los compuestos preparados en los capítulos 2, 3 y 4.

Anexo I

Además del trabajo recogido en esta memoria se ha participado colateralmente en otros proyectos relacionados con la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, que se encuentran en el marco de otros proyectos y Tesis doctorales ya terminadas¹ o en curso. En el Anexo I se recoge un pequeño resumen del contenido de estos trabajos, así como las publicaciones realizadas.

-
1. a) Tesis Doctoral Rocío Robles-Machín: *“Nuevos dipolarófilos y dipolos en cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino. Aplicaciones en catálisis asimétrica y síntesis de pirroles y oligopirroles”*, **2010**, Universidad Autónoma de Madrid. b) Tesis Doctoral Ana María López Pérez: *“Nuevos dipolarófilos en cicloadiciones [3+2] de iluros de azometino: aplicación a la síntesis asimétrica de pirrolidinas sustituidas”*, **2011**, Universidad Autónoma de Madrid.

Capítulo 1

*Introducción: Avances en la cicloadición 1,3-
dipolar catalítica asimétrica de iluros de
azometino*

1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA

La quiralidad se puede definir como la propiedad intrínseca de un objeto de no ser superponible con su imagen especular. Esta característica estructural de algunas moléculas orgánicas es conocida desde principios del siglo XIX. En 1815, antes de que se hubiera determinado la tetravalencia del átomo de carbono, Biot estableció que ciertos compuestos orgánicos rotaban el plano de luz polarizada,² fenómeno que fue corroborado años más tarde por Pasteur.³ Posteriormente, tras establecer Kekulé el carácter tetravalente del carbono,⁴ los trabajos de Le Bell⁵ y van't Hoff⁶ sobre la estructura tetraédrica del carbono sentaron las bases de lo que hoy conocemos como estereoquímica.

La importancia de la quiralidad no sólo se refleja en su enorme influencia en la gran mayoría de las funciones vitales de los sistemas biológicos, sino además en la creciente y continúa demanda de productos enantioméricamente puros, de uso cotidiano tales como fármacos, compuestos agroquímicos, fragancias y materiales poliméricos o cristales líquidos.⁷ En este contexto cabe destacar que, en la actualidad casi el 60% de los medicamentos están constituidos por moléculas enantioméricamente puras.⁸

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica mientras que los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas. Entre las diferentes estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros, la síntesis asimétrica⁹ supone, frente a otras opciones como la resolución de racematos o la utilización de productos naturales quirales como productos de partida, una de las alternativas más interesantes.

-
2. J. B. Biot, *Bull. Soc. Philomath.* **1815**, 190.
 3. G. M. Richardson, *The Foundation of Stereochemistry*, Am. Book Co. New York, **1901**.
 4. A. Kekulé, *Annals* **1858**, 106, 154.
 5. J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, 22, 337.
 6. J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim.* **1875**, 23, 295.
 7. M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH: Weinheim, **1995**.
 8. a) P. Ravarello, *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 35. b) E. Francotte, W. Lindner, *Chirality on Drug Discovery*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**.
 9. a) A. Hassner, *Advances in Asymmetric Synthesis*, Jai: Greenwich, **1995**. b) R. E. Gawley, J. Aubé, J. E. Baldwin, P. D. Magnus, *Principles of Asymmetric Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1996**. c) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The essentials*; Wiley-VCH: New York, **2007**. d) M. Gruttadauria, F. Giacalone, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques and Applications*, John Wiley & Sons: New York, **2011**.

En este contexto la **catálisis asimétrica**,¹⁰ método por el cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral, se ha convertido en una herramienta extremadamente atractiva y eficaz para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. En comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un aumento de la efectividad química sin precedentes, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía de átomos. El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de producto quiral con alta pureza enantiomérica, unido a la menor cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales,^{11,12} haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria.¹³

-
10. Monografías sobre catálisis asimétrica: a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **1999**. b) G. Q. Lin, Y. M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, **2001**. c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed*, VCH: New York, **2000**. d) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. e) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **2004**. f) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Wiley-VCH, **2007**. g) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. h) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2009**. Para revisiones bibliográficas véase: i) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. j) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. k) H. W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523. l) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. m) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. n) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. o) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 21. p) M. Willis, *Science* **2006**, *311*, 619. q) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. S. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456. r) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, *10*, 1501. s) S. Davey, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 4. t) B. D. Ward, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10587. u) H. -S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.
11. A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *83*, 40.
12. Para ejemplos destacados de nuevos métodos sintéticos eficaces y respetuosos con el medioambiente, véase: a) M. S. Chen, C. M. White, *Science* **2007**, *318*, 783. b) T. D. Beeson, A. Mastraachio, J. -B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582. c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, D. F. Toste, *Science* **2007**, *318*, 496. d) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453. e) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovsky, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *352*, 1661. f) G. D. Faveri, G. Ilyashenko, M. Watkinson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1722. g) S. G. Babu, R. Karvembu, *Catal. Surv. Asia*, **2013**, *17*, 156. h) H. N. Cheng, P. B. Smith, R. A. Gross, *Green Polymer Chemistry: Biocatalysis and Materials II*, **2013**, Cap. 1, 1. i) P. Gupta, S. Paul, *Cat. Today*, **2014**, *236*, 153. j) R. C. Cioc, E. Ruijter,

En el contexto de la catálisis asimétrica, una de las áreas más importantes y ampliamente desarrolladas es la que implica el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica.¹⁴ La catálisis mediante metales de transición permite llevar a cabo de manera selectiva reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo que difícilmente serían posibles utilizando reactivos orgánicos convencionales. Como ejemplos claros de la importancia de los catalizadores metálicos dentro de la síntesis orgánica podemos destacar las reacciones de acoplamiento cruzado y de metátesis, que constituyen dos de los métodos más importantes de formación de enlaces carbono-carbono desarrollados en las últimas décadas. Prueba de la relevancia de estos procesos ha sido la concesión del premio Nobel de Química de 2005 a los científicos Grubbs, Schrock y Chauvin¹⁵ (descubrimiento de los catalizadores para reacciones de metátesis) y 2010 a los investigadores Heck, Suzuki y Negishi¹⁶ (reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio).

Una ventaja adicional de la catálisis organometálica es que en presencia de un ligando quiral permite una aproximación extraordinariamente directa para la preparación de compuestos con elevada pureza enantiomérica. Los catalizadores quirales organometálicos, formados por la combinación de una sal metálica y un ligando quiral, son la fuente de inducción de quiralidad más comúnmente utilizada, debido a que combina la variada reactividad que ofrecen las especies metálicas con la diversidad estructural que presentan los ligandos quirales. Esta estrategia ha permitido la optimización de multitud de procesos hasta alcanzar niveles de alta eficacia, existiendo importantes aplicaciones en procesos industriales. Fruto de su extraordinario interés, el Premio Nobel de Química de 2001 se concedió a los

-
- R. V. A. Orru, *Green Chem.* **2014**, 16, 2958. k) C. Wen, A. Yin, W. -L. Dai, *App. Cat. B: Environmental*. **2014**, 160, 370.
13. Para aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica, véase: a) H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsamura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1385. b) N. B. Johnson, I. C. Lennon, P. H. Moran, J. A. Ramsden, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1291. c) H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. d) H. U. Blaser, H. -J. Federsel, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.
14. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica organometálica: a) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138. b) S. V. Malhotra, *Methodologies in Asymmetric Catalysis*, Oxford University Press: New York, **2004**. c) M. Perez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nature Chem.* **2011**, 3, 377.
15. a) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760. b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748. c) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3741.
16. a) nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html. b) A. M. Echavarren, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, 2, 1331.

científicos W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless¹⁷ por sus contribuciones pioneras al desarrollo de los primeros catalizadores quirales homogéneos derivados de metales de transición (a W. S. Knowles y R. Noyori por sus contribuciones en procesos de hidrogenación catalítica asimétrica y a K. B. Sharpless por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos).

A pesar del apreciable grado de madurez alcanzado en el área de la catálisis asimétrica, una gran parte de los sistemas catalíticos descritos no cumplen aún hoy en día los criterios necesarios para el desarrollo de aplicaciones industriales.¹⁸ En consecuencia, la búsqueda de nuevos procesos catalíticos asimétricos, así como el desarrollo de catalizadores altamente eficaces que combinen baja carga catalítica, tiempos de vida prolongados, fácil accesibilidad y manejo (elevada estabilidad al aire y a la humedad), además de proporcionar elevadas inducciones asimétricas en una amplia gama de reacciones, sigue constituyendo hoy en día un auténtico desafío.

1.2 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

1.2.1. Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica

Como se ha indicado anteriormente, debido a la gran demanda industrial de productos enantioenriquecidos, la búsqueda de procedimientos más selectivos y sostenibles para la preparación de estos compuestos es un objetivo prioritario dentro de la Química Orgánica actual.¹⁹ En este contexto, las reacciones de cicloadición, que conducen a la formación de varios enlaces y estereocentros en una única operación sintética, presentan gran eficiencia sintética y economía atómica, constituyendo una de las aproximaciones potencialmente más útiles para la preparación de compuestos ópticamente enriquecidos.

17. a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

18. a) H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. b) T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1521.

19. A. N. Collins, G. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, **1997**, 1.

En particular, las cicloadiciones [3+2] desempeñan un papel crucial para la construcción de heterociclos de 5 miembros con elevada funcionalización.²⁰ La versión asimétrica presenta un extraordinario interés sintético ya que permite generar en una única etapa dos nuevos enlaces y hasta 4 centros estereogénicos contiguos de forma controlada. Adicionalmente, la elevada tolerancia estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo otorga a este proceso una gran versatilidad, por lo que es habitual encontrar en la bibliografía ejemplos de su aplicación en la síntesis total de moléculas complejas.^{20,21}

En los últimos años, la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de investigación. Concretamente, de todos los dipolos existentes,²² las nitronas,²³ óxidos de nitrilo,²⁴ diazoalcanos,²⁵ iluros de carbonilo,²⁶ nitril-iminas,²⁷ azidas,²⁸

20. A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, **2003**.
21. a) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley: New York, **1984**. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. d) S. Karlsson, H. -E. Hogberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 103. e) K. V. Gothelf, S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Verlag, **2001**, 211. f) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. g) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. h) H. Pellisier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. i) Y. Xing, N. -X. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938. j) J. Mulzer, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Comprehensive Chirality*, **2012**, *2*, 525. k) K. Tanaka, Y. F. Wang, S. Chiba, *Trans. Metal-Med. Aromatic Ring Const.* **2013**, 399. l) N. Arumugam, R. S. Kumar, A. I. Almansour, S. Perumal, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1929. m) A. Trabocchi, G. Muncipinto, *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology*, Cap. 3. Wiley, **2013**.
22. Y. Lan, L. Zou, Y. Cao, K. N. Houk, *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 13906.
23. Para ejemplos de la reacción 1,3-dipolar con nitronas, véase: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449. b) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 718. c) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. d) Z. -Z. Huang, Y. -B. Kang, J. Zhou, M. -C. Ye, Y. Tang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677. e) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. f) H. Suga, T. Nakajima, K. Itoh, A. Takehi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1431. g) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. h) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926. i) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. j) D. A. Evans, H. -J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351. k) K. -C. Lim, Y. -T. Hong, S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 380. l) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887. m) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, M. J. Fabra, L. A. Oro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1197. n) A. Badoiu, G. Bernardinelli, J. E. Mareda, P. Kundig, F. Viton, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1021. o) A. Badoiu, G. Bernardinelli, P. Kundig, *Synthesis* **2010**, *13*, 2207. p) S. Barroso, G. Blay, M. C. Nuñez, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 402. q) X. Wang, Q. M. Abrahams, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5907. r) T. Chaudhuri, M. Banerjee, *J. of Luminiscence*, **2012**, *132*, 1456.
24. a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366. b) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. c) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2392. d) H. Suga, Y. Adachi, K. Fujimoto, Y.

iminas de azometino²⁹ e iluros de azometino^{30,31} han sido empleados en este tipo de transformaciones.

-
- Furihata, T. Tsuchida, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1099. e) F. Ono, Y. Ohta, M. Hasegawa, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2111. f) D. Goyard, S. M. Telligmann, C. Goux-Henry, M. M. K. Baysen, E. Framery, D. Geneyard, S. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 374. g) M. Nonn, L. Kiss, R. Sillanpaa, F. Fulop, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9942.
25. a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710. b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174. c) Y. Qian, X. Xu, X. Wang, P. J. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5900. d) A. K. Swenson, K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 7483. e) A. Nsira, A. Karoui, R. Gharbi, M. Msaddek, *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 152. f) G. Albertin, S. Antoniutti, A. Botter, J. Castro, M. Giacomello, *Organometallics* **2014**, *33*, 3570.
26. a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2935. c) X. Hong, S. France, A. Padwa, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5962. d) L. E. Bourque, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5257. e) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944. f) N. Shimada, M. Anada, S. Nakamura, H. Nambu, H. Tsutsui, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603. g) H. Nambu, M. Hikime, J. Krishnamurthi, M. Kamiya, N. Shimada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675. h) N. Shimada, T. Hanari, Y. Kurosaki, M. Anada, H. Nambu, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572. i) Z. Chen, L. Wei, J. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1170.
27. a) M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276. b) N. M. M. Moura, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, B. Röder, J. A. S. Cavaleiro, *Arkivoc* **2010**, *24*. c) M. Milen, P. Abranyi-Balogh, Z. Mucci, A. Dancso, T. Kortvelyesi, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1811.
28. a) J. -C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543. b) A. Hospital, C. Gibard, C. Gaulier, L. Nauton, V. Théry, M. El-Ghozzi, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6803. c) Y. He, M. -f. Lv, C. Cai, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 12428. d) M. Lamberti, G. C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2012**, *31*, 756. e) A. C. Cardiel, M. C. Benson, L. M. Bishop, K. M. Louis, J. C. Yeager, Y. Tan, R. J. Hamers, *ACS Nano*, **2012**, *6*, 310. f) L. Wan, C. Cai, *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 1134. g) A. Burgun, C. J. Doonan, C. J. Sumby, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 409. h) L. Hong, W. Lin, F. Zhang, R. Liua, X. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5589. i) S. Kolodych, E. Rasolofonjatovo, M. Chaumontet, M. -C. Nevers, C. Créminon, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12056.
29. a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778. b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244. c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 97. d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2971. e) H. Suga, T. Arikama, K. Itoh, Y. Okumura, A. Kakehi, M. Shiro, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1669. f) R. L. Na, H. Liu, Z. Li, B. Wang, J. Liu, M. -A. Wang, M. Wang, J. Zhong, H. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 2349. g) T. Imaizumi, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20049.
30. Revisiones sobre la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino: a) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. b) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. c) P. Banerjee, S. R. Gadre, G. Pandey, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *12*, 117. e) J. Toth, B. Somfai, G. Blasko, A. Dancso, L. Toke, M. Nyerges, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2258. f) T. Hashimoto, K. Maruoka, 1,3-Dipolar Cycloaddition. In *Handbook of Cyclization Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**. g) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784. h) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224. i) G. Pandey, S. R. Gadre, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1597. j) R. Narayan, M. Potowski, Z. -J Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem.*

En lo que respecta a los iluros de azometino, el desarrollo de reacciones catalíticas enantioselectivas es relativamente reciente (desde el año 2002). Como se detallará a continuación, se han descrito cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas utilizando complejos metálicos quirales de Ag^I , Zn^{II} , Cu^I , Cu^{II} , Ni^{II} , Ca^{II} y Au^I proporcionando enantio- y diastereoselectividades de moderadas a excelentes para determinados tipos de dipolarófilos (generalmente derivados de ácido carboxílico α,β -insaturados). Es importante destacar también que en los últimos años se han descrito las primeras versiones organocatalíticas de esta reacción.³²

-
- Res. **2014**, 47, 1296. k) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434. l) C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorgchem.2014.03.013>). m) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2660.
31. Para una selección de ejemplos recientes, véase: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, 44, 6272. b) C. -J. Whang, G. Liang, Z. Y. Zue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17250. c) S. Kathiravan, R. Raghunathan, *Synlett.* **2009**, 7, 1126. d) C. -J. Wang, Z. -Y. Xue, G. Liang, Z. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 20, 2905. e) C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. f) A. J. M. Burrell, I. Coldham, N. Oram, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1515. g) R. Robles-Machín, A. López-Pérez, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9864. h) Z. -Y. Xue, T. -L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, 1727. i) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. de Lima, A. G. Dias, *Synlett.* **2010**, 962. j) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1752. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5068. l) M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, Y. -X. Li, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12922. m) Y. Yamashita, T. Imaizumi, X. -X. Guo, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2550. n) S. Lanka, S. Thennarasu, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7072. o) E. Conde, D. Bello, A. de Cózar, M. Sánchez, M. A. Vázquez, F. P. Cossío, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1486. p) L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, Fernando P. Cossío, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2902. q) R. -Y. Zhu, C. -S. Wang, F. Jiang, S. Shi, S. -J. Tu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 617. r) D. F. Llompert, A. M. Sarotti, V. Corne, A. G. Suárez, R. A. Spanevello, G. A. Echeverría, O. E. Piro, E. E. Castellano, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2394. s) F. Salahi, M. Javad Taghizadeh, H. Arvinnezhad, M. Moemeni, K. Jadidi, B. Notash, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1515. t) P. M. Truong, M. D. Mandler, C. S. Shanahan, M. P. Doyle, *Heterocycles* **2014**, 88, 1039. u) H. -F. Zheng, Z. -H. Yu, W. Yuan, Z. -L. Tang, J. Clough, Y. -C. Gu, D. -Q. Shi, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1711. v) A. Tada, S. Watanabe, M. Kimura, Y. Tokoro, S. -i. Fukuzawa *Tetrahedron Lett.* **2014**, en prensa, (<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.09.070>).
32. a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5168. b) I. Ibrahim, R. Ríos, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6252. c) X. -H. Chen, W. -Q. Zhang, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652. d) C. Guo, M. -X. Xue, M. -K. Zhu, L. -Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3414. e) Y. -K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9873. f) M. Nakano, M. Terada, *Synlett* **2009**, 1674. g) X. -H. Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819. h) J. Yu, L. He, X. -H. Chen, J. Song, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4946. i) J. Yu, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4050. j) L. Weselinski, E. Slyk, J. Jurazak, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 381. k) A. M. Sarotti, R. A. Spanevello, A. G. Suarez, G. A. Echeverria, O. E. Piro, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2556. l) F. Shi, G. -J. Xing, W. Tan, R. -Y. Zhu, S. Tu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1482. m) J. -A. Xiao, Q. Liu, J. -W. Ren, J. Liu, R. G. Carter, X. -Q. Chen, H. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5700.

1.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis

La unidad estructural de pirrolidina tiene gran importancia en química médica y en síntesis orgánica ya que sus derivados se encuentran en numerosos productos con actividad biológica.³³

Por otra parte, los derivados de prolina enantiopuros han despertado un enorme interés durante la última década como catalizadores orgánicos quirales en diversas transformaciones asimétricas.³⁴ A pesar de que se han descrito numerosos métodos para la preparación de pirrolidinas sustituidas,³⁵ el desarrollo de nuevos

-
33. Revisiones bibliográficas: a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 573. b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 325. d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139. e) J. Yan, *J. Chem. Res.* **2014**, 38, 1. Para ejemplos recientes, véase: f) N. J. Parmar, B. R. Pansuriya, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4075. g) S. N. Singh, S. Regati, A. K. Paul, M. Layek, S. Jayaprakash, K. V. Reddy, G. S. Deora, S. Mukherjee, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5448. h) N. D. Jabre, T. Watanabe, M. Brewer, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 197. i) J. Li, J. Wang, Z. Xu, S. Zhu, *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 506. j) Y. Kia, H. Osman, R. S. Kumar, V. Murugaiyah, A. Basiri, S. Perumal, I. A. Razak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2979. k) G. S. Kumar, R. Satheeshkumar, W. Kaminsky, J. Platts, K. J. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5475. l) S. U. Maheswari, S. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 54, 7044.
34. Revisiones bibliográficas sobre derivados de prolina en organocatálisis asimétrica: a) B. List, *Synlett* **2001**, 1675. b) M. Movassaghi, E. Jacobsen, *Science* **2002**, 298, 1904. c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. d) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580. e) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548. f) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758. g) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471. h) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666. i) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, 75, 493 y 757. j) L. W. Xu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047. Como ejemplos recientes, véase: k) B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1037. l) A. P. Carley, S. Dixon, J. D. Kilburn, *Synthesis* **2009**, 15, 2509. m) N. A. Kopylova, O. O. Grygoneko, I. V. Kanarov, U. Groth, *Tetrahedron: Asymmetric* **2010**, 21, 2868. n) Y. Mirabal-Gallardo, J. Pierola, N. Shankaraiah, L. S. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3672. o) R. Ríos Torres, Y. Ying, X. Jiang, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, **2013**, 587. p) P. Kumar, N. Dwivedi, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 289. q) J. U. Kumar, G. Shankaraiah, R. S. C. Kumar, V. V. Pitke, G. T. Rao, B. Poornima, K. Suresh Babu, A.S. Sreedhar, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, 15, 658. r) D. Cheng, Y. Ishihara, B. Tan, C. F. Barbas III, *ACS Catal.* **2014**, 4, 743. s) M. L. Lanier, A. C. Kasper, H. Kim, J. Hong, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2406. t) J. McNulty, C. Zepeda-Velázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8450.
35. Selección de ejemplos recientes de síntesis asimétricas de pirrolidinas no basados en cicloadiciones de iluros de azometino: a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6607. b) J. M. Schomaker, S. Bhattacharjee, J. Yang, B. Borham, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1996. c) M. G. Unthank, B. Tavassoli, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1433. d) S. K. Jackson, A. Karadeolian, A. B. Driega, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4196. e) J. L. Blike, S. P. Moore, P. O'Brian, J. Gilday, *Org. Lett.* **2009**, 9, 1935. f) Y. -G. Wang, T. Kumano, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, 9, 2027. g) H. Shu, A. R. April, S. Zhang, L. Miao, M. L. Trudell,

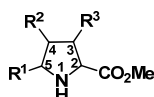
procedimientos más eficaces, que den acceso a pirrolidinas con un amplio espectro de sustitución y elevado control estereoquímico aún continúa siendo un reto importante.

En este contexto, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas se ha consolidado como uno de los métodos más eficaces y, en consecuencia, más utilizados para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas.³⁰

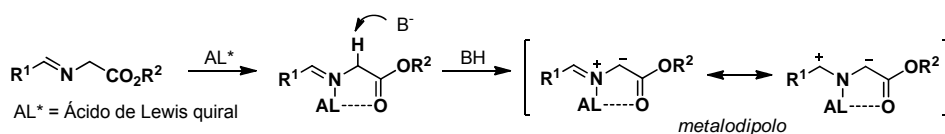
Los iluros de azometino son en general especies inestables, por lo que han de generarse *in situ* en el medio de reacción. De todos los procedimientos que existen para la formación de iluros de azometino,³⁶ la metalación de α -iminoésteres ha sido con diferencia la más empleada, ya que debido a la acidez de la posición α al carbonilo la desprotonación tiene lugar en condiciones suaves de reacción y requiere materiales de partida fácilmente asequibles. Estructuralmente, la limitación intrínseca de esta estrategia es que las pirrolidinas que se obtienen presentan necesariamente un grupo éster en la posición C-2 de la pirrolidina.³⁷

La gran efectividad del proceso se sustenta en la formación de un metalodipolo, mediante coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al

-
- Tetrahedron* **2010**, *66*, 4428. h) N. Chandan, A. L. Thompson, M. G. Moloney, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 7863. i) D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4956. j) A. Soler, X. Garrabou, K. Hernández, M. L. Gutiérrez, E. Busto, J. Bujons, T. Parella, J. Joglar, P. Clapés, *Adv. Synth. Cat.* **2014**, DOI: 10.1002/adsc.201400453.
30. Revisiones sobre la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino: a) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. b) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. c) P. Banerjee, S. R. Gadre, G. Pandey, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *12*, 117. e) J. Toth, B. Somfai, G. Blasko, A. Dancso, L. Toke, M. Nyerges, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2258. f) T. Hashimoto, K. Maruoka, 1,3-Dipolar Cycloaddition. In *Handbook of Cyclization Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**. g) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784. h) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224. i) G. Pandey, S. R. Gadre, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1597. j) R. Narayan, M. Potowski, Z. -J Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296. k) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. l) C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.03.013>). m) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2660.
36. Revisión bibliográfica: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.
37. A lo largo del desarrollo de esta Tesis Doctoral se ha seguido la siguiente numeración de la unidad pirrolidínica:



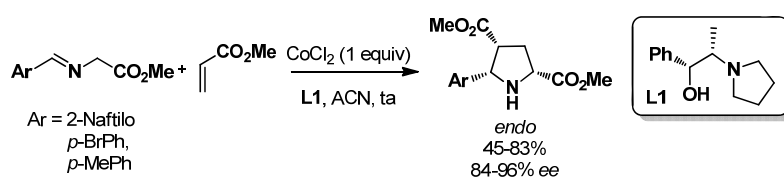
carbonilo del iminoéster, que presenta una restricción conformacional muy elevada, lo que favorece el control estereoquímico del proceso (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

Uno de los requisitos necesarios para el desarrollo de las versiones catalíticas asimétricas es lograr que la coordinación del metal con el ligando quirál sea más fuerte que con el 1,3-dipolo y que su interacción con la pirrolidina final sea más débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quirál. Igualmente importante es que la estructura del metalodipolo proporcione de manera eficaz la diferenciación de las dos caras enantiotópicas del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.

El primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito por Grigg en 1991, utilizando cantidades estequiométricas de CoCl_2 o MnBr_2 , en presencia de derivados de la efedrina como ligando quirál.³⁸ La reacción de α -iminoésteres aromáticos con el acrilato de metilo dio lugar con buena selectividad a las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo*. Los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad se obtuvieron empleando CoCl_2 y acetonitrilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% ee (Esquema 1.2). Sin embargo, este trabajo pionero no recoge la utilización de otros dipolarófilos, ni lo que es más importante, la adaptación a procesos catalíticos utilizando cantidades subestequiométricas de fuente metálica y ligando quirál.

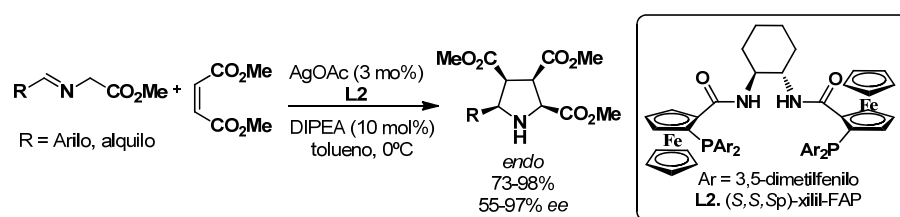


Esquema 1.2

38. P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

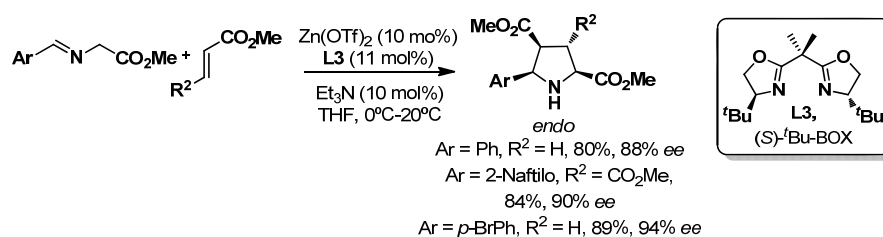
Inspirados en el trabajo previo descrito por Grigg y colaboradores,³⁸ los grupos de Zhang y Jørgensen (utilizando complejos quirales de plata y zinc, respectivamente), desarrollaron en 2002 los primeros ejemplos catalíticos asimétricos de cicloadición entre iminoésteres y olefinas activadas.³⁹

El grupo de Zhang^{39a} estudió la reacción entre α -iminoésteres y el maleato de metilo. Empleando AgOAc y la fosfina quiral **L2** como sistema catalítico se obtuvieron buenos rendimientos, completa *endo*-selectividad y elevadas enantioselectividades. Los α -iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos condujeron también a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, aunque fueron necesarios tiempos más prolongados y temperaturas más altas. De igual manera, la reacción condujo a buenos resultados al utilizar acrilatos, fumaratos y maleimidas como dipolarófilos (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

El grupo de Jørgensen^{39b} describió que la cicloadición entre iminoésteres aromáticos y acrilato o fumarato de metilo, empleando Zn(OTf)₂-BOX como sistema catalítico y Et₃N como base, conducía a las pirrolidinas *endo* como único producto de reacción, con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

39. a) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400. b) A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236. Para un trabajo más reciente de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por Zn^{II}, véase: c) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

Desde la publicación de estos dos primeros precedentes, numerosos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de sistemas catalíticos cada vez más generales y eficaces. Así, se han desarrollado diversos protocolos altamente enantioselectivos basados en la utilización de complejos metálicos formados a partir de una combinación de sales de Zn, Ag, Cu, Ni, Ca y Au y una amplia variedad de ligandos quirales mono- y bidentados.^{30c, 40}

A continuación, se exponen los resultados más importantes descritos en la bibliografía para esta reacción, clasificándolos en función de las variaciones en el dipolarófilo e iluro de azometino utilizado.

1.3 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN EN EL DIPOLARÓFILO

1.3.1. Dipolarófilos derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados

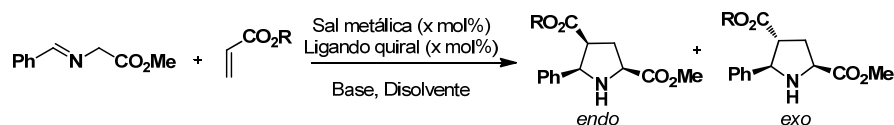
Como se ha mencionado anteriormente, desde los comienzos del estudio de esta reacción, los derivados de ácidos α,β -insaturados, especialmente acrilatos, maleatos, fumaratos y maleimidias han sido con diferencia los dipolarófilos más utilizados. En la Tabla 1.1 se presenta una selección de los resultados más

30. c) P. Banerjee, S. R. Gadre, G. Pandey, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.

40. a) C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174. b) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. c) T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabeand, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971. d) R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, 9, 1431. e) W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4241. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. g) W. Zeng, Y. -G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055. h) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4687. i) J. -W. Shi, J. W. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 645. j) W. Zeng, G. -Y. Chen, Y. -G. Zhou, Y. -X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 750. k) C. Nájera, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4025. l) W. Zeng, Y. -G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4619. m) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5364. n) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587. o) B. Martín-Matute, S. I. Pereira, E. Peña-Cabrera, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1714. p) C. Nájera, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6055. q) J. -W. Shi, M. -X. Zhao, Z. -Y. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. r) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747. s) C. Nájera, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, J. M. de Cozar, F. P. Cossío, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2913. t) H. Y. Kim, H. -Y. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7420. u) C. -J. Wang, Z. -Y. Xue, G. Liang, L. Zhou, *Chem. Commun.* **2009**, 2905. v) S. -B. Yu, X. -P. Hu, J. Deng, D. -Y. Wang, Z. -C. Duan, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 621. w) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893. x) Para ejemplos más recientes, véase ref. 31.

significativos descritos para la reacción entre acrilatos y el *N*-bencilidenglicinato de metilo.

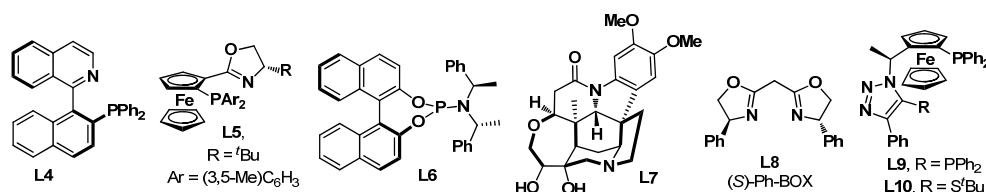
Tabla 1.1. Uso de acrilatos como dipolarófilos



Entrada	R	Sal metálica	X	Ligando	Base	endo:exo	Rdto (%) ^[a]	ee (%) ^[b]	Ref.
1	^t Bu	AgOAc	3	L4	DIPEA	>98:<2	84	91 ^[d]	40a
2	^t Bu	CuClO ₄ ^[c]	5	L5	DBU	5:95	65	84	40e
3	^t Bu	AgClO ₄	5	L6	DABCO	>98:<2	80	88	40p
4	^t Bu	AgOAc	10	L7	--	>98:<2	79	74	40t
5	^t Bu	CuI	10	L7	DBU	>98:<2	98	95 ^[d]	40t
6	Me	Ca(ⁱ OPr) ₂	10	L8	--	>98:<2	99	99	40m
7	Me	CuOAc	10	L9	--	30:70	89	96	40r
8	^t Bu	CuOAc	10	L9	--	5:95	87	91	40r
9	Me	AgOAc	10	L10	--	>98:<2	71	97	31k
10	^t Bu	AgOAc	10	L10	--	>98:<2	82	96	31k

[a] Rendimiento aislado del aducto mayoritario. [b] Exceso enantiomérico para el aducto mayoritario.

[c] Cu(CH₃CN)₄ClO₄. [d] Se obtiene el enantiómero opuesto.



Como se puede observar, la gran mayoría de los sistemas catalíticos descritos dan lugar mayoritariamente al aducto *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades (entradas 1, 3-5). Los mejores resultados tanto de reactividad como de selectividad fueron descritos por el grupo de Kobayashi utilizando complejos de calcio (Ca(ⁱOPr)₂/**L8**) (entrada 6). El aducto *exo* se pudo obtener con

31. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5068.

40. a) C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174. e) W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4241. m) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5364. p) C. Nájera, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6055. r) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747. t) H. Y. Kim, H. -Y. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7420.

buenos resultados en la reacción con acrilato de *terc*-butilo utilizando CuClO_4 como sal metálica y **L5** como ligando (entrada 2).

Cabe destacar que grupo de Fukuzawa fue capaz de llevar a cabo un proceso estereodivergente utilizando la familia de ligandos ClickFerrophos. Así, al emplear el complejo CuOAc/L9 como catalizador se obtuvieron los aductos *exo*, en cambio al utilizar sales de AgOAc/L10 el aducto mayoritario fue el *endo* (entradas 7-10).

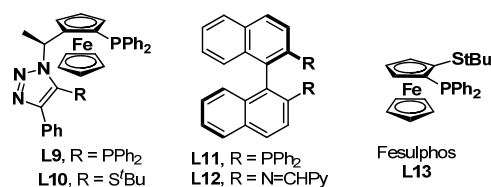
A continuación pasaremos a enumerar los sistemas catalíticos que ha ofrecido mejores resultados en la reacción con dipolarófilos diactivados.

Tabla 1.2. Maleimidas como dipolarófilos

Entrada	R	Sal metálica	X	Ligando	Base	<i>endo:exo</i>	Rdto (%) ^[a]	<i>ee</i> (%) ^[b]	Ref.
1	Ph	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	L11	Et_3N	<2:>98	71	64 ^[d]	40b
2	Ph	CuClO_4 ^[c]	3	L13	Et_3N	>98:<2	97	>99	40f
3	Me	AgClO_4	5	L11	Et_3N	>98:<2	90	>99	40k
4	Ph	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$	5	L12	DIPEA	>98:<2	81	87	40q
5	Ph	CuOAc	10	L9	--	25:75	95	91	40r
6	Ph	AgOAc	10	L10	--	>98:<2	93	86	31k

[a] Rendimiento aislado del aducto mayoritario. [b] Exceso enantiomérico para el aducto mayoritario.

[c] $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$. [d] Se obtiene el enantiómero opuesto.



En la Tabla 1.2 se recogen los resultados utilizando maleimidas como dipolarófilos.^{31k,40} De manera similar que en el caso de los acrilatos, los ligandos

31. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 5068.

40. b) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. k) C.

ClickFerrophos dieron lugar al aducto *endo* en combinación con sales de Ag^I y el *exo* cuando se emplearon complejos de Cu^I (entradas 5 y 6). Análogamente, al emplear AgClO₄/Binap (**L11**) como catalizador se obtuvieron los aductos *endo*, y al utilizar Cu(OTf)₂/**L11** el aducto mayoritario fue el *exo* (entradas 1 y 3). En todos los casos se obtuvieron las pirrolidinas correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades.

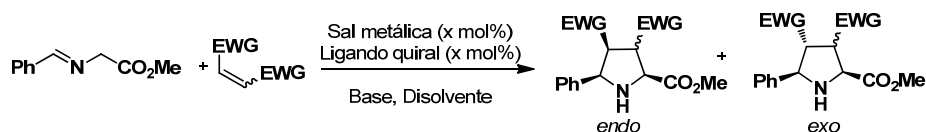
En el año 2008, el grupo de Shi describió que la utilización de sales de Ni^{II} en combinación con el ligando **L12** como catalizador daba lugar al aducto *endo* con buenas enantioselectividades (entrada 4). Por último, el ligando Fesulphos (**L13**) en combinación con sales de Cu^I proporcionó excelentes resultados (entrada 2).^{40f}

Por otra parte, en la Tabla 1.3 se resumen los casos más interesantes descritos sobre la utilización de maleatos, fumaratos y dipolarófilos simétricos referibles.^{31b, 40}

La mayoría de los casos descritos en la bibliografía en los que se utiliza el maleato de metilo como dipolarófilo conducen únicamente a la formación del aducto *endo*, independientemente de la sal metálica y el ligando utilizado (entradas 1-4). Solamente existe un ejemplo en el que se obtiene como único producto de reacción el aducto *exo*. Así, la utilización de AgOAc y el ligando **L18** como sistema catalítico y KHMDS como base permitió la obtención de las pirrolidinas *exo* con excelentes rendimientos y enantioselectividades (entrada 5). La reacción con fumaratos también da lugar mayoritariamente a las pirrolidinas de configuración *endo* (57-89% Rdto, 82->99% ee, entradas 6-9).

-
- Nájera, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4025. q) J. -W. Shi, M. -X. Zhao, Z. -Y. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305. r) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747.
40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.
31. b) C. -J. Whang, G. Liang, Z. Y. Zue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17250. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 5068.
40. b) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. g) W. Zeng, Y. -G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055. j) W. Zeng, G. -Y. Chen, Y. -G. Zhou, Y. -X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 750. r) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1747. w) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893.

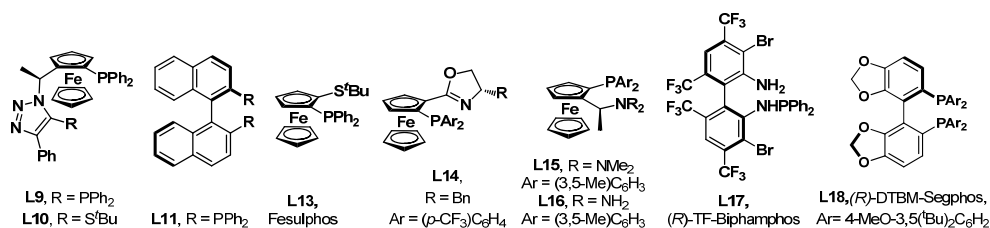
Tabla 1.3. *Dipolarófilos simétricos acíclicos*



Ent.	Dipolarófilo	Sal metálica	X	Ligando	Base	endo:exo	Rdto (%) ^[a]	ee (%) ^[b]	Ref.
1		AgOAc	3	L14	--	>98:<2	85	97	40g
2		AgOAc	3	L15	--	>98:<2	95	90	40j
3		AgOAc	3	L16	--	>98:<2	96	85 ^[e]	40j
4		CuBF ₄ ^[c]	0.5	L17	Et ₃ N	>98:<2	90	99 ^[e]	31b
5		AgOAc	10	L18	KHMDS	<1:>99	90	96	40w
6		Cu(OTf) ₂	2	L11	Et ₃ N	86:14	57	82	40b
7		CuClO ₄ ^[d]	3	L13	Et ₃ N	90:10	89	>99	40f
8		CuOAc	10	L9	--	>98:<2	71	91	40r
9		AgOAc	10	L10	--	85:15	86	95	31k

[a] Rendimiento aislado del aducto mayoritario. [b] Exceso enantiomérico para el aducto mayoritario.

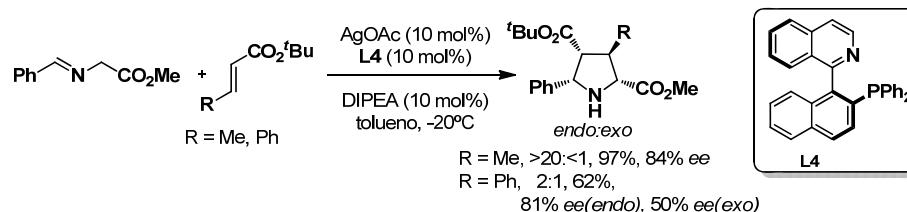
[c] Cu(CH₃CN)₄BF₄. [d] Cu(CH₃CN)₄ClO₄. [e] Se obtiene el enantiómero opuesto.



1.3.2. Dipolarófilos derivados de ácidos α,β-insaturados- β-sustituidos

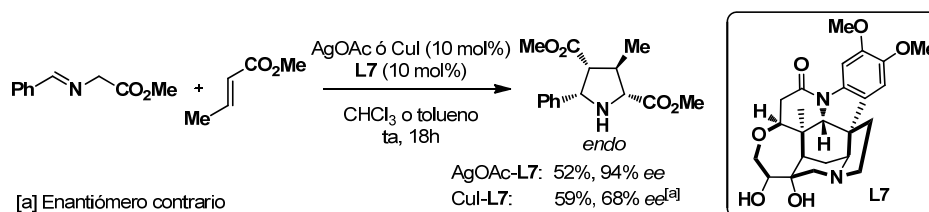
Los derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados que presentan un sustituyente no activante en la posición β han sido mucho menos estudiados. Este tipo de dipolarófilos sigue suponiendo un reto, ya que son mucho menos reactivos debido a la alta sensibilidad de la cicloadición en lo que respecta a los efectos estéricos del dipolarófilo.

En 2003 Schreiber describió el primer ejemplo de la utilización de *tert*-butil crotonato y *tert*-butil cinamato como dipolarófilos.^{40a} Utilizando AgOAc como sal metálica y (*S*)-Quinap (**L4**) como ligando quiral se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas *endo* con elevados rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Por otra parte, Oh y colaboradores^{40t} describieron que el aminoalcohol derivado de la brucina (**L7**) es un excelente ligando para la reacción entre el crotonato de metilo y el iminoéster derivado de la glicina. Cabe destacar, que dependiendo del complejo metálico utilizado se observa una inversión en la enantioselectividad. Ambos sistemas catalíticos proporcionaron pirrolidinas de configuración *endo* con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

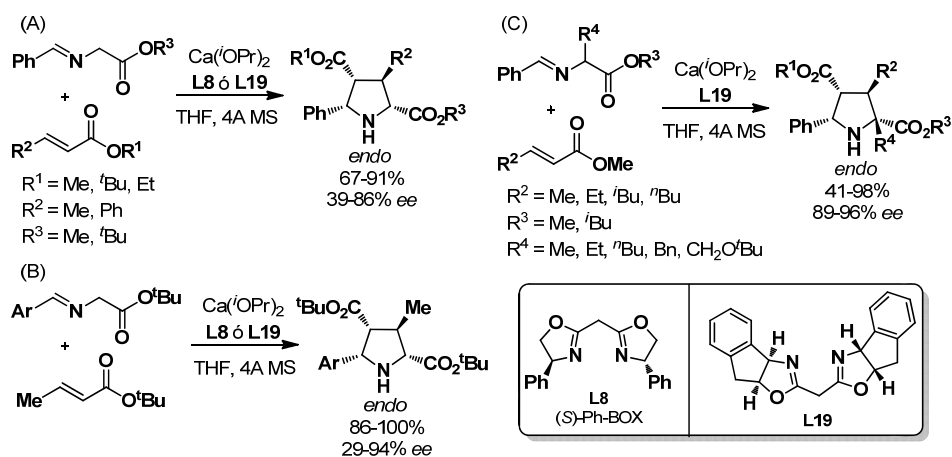
Uno de los métodos más generales para la cicloadición [3+2] entre α -iminoésteres y alquenos α,β -insaturados- β -sustituidos fue el descrito en 2008 por Kobayashi y colaboradores.⁴¹ En presencia de un complejo quiral aniónico de Ca-bisoxazolina se obtuvieron las pirrolidinas sustituidas en la posición C-3 de configuración *endo* con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 1.7, A y B). Cabe destacar que se pudieron preparar pirrolidinas con un

40. a) C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

40. t) H. Y. Kim, H. -Y. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7420.

41. T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321.

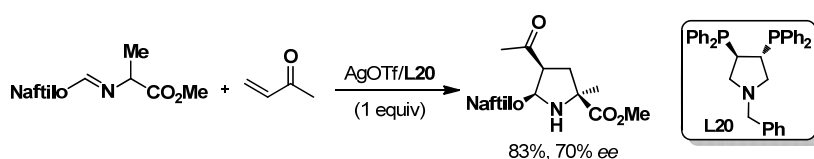
centro cuaternario en la posición C-2 (Esquema 1.7, C) con buenos rendimientos (41-98%) y enantioselectividades superiores al 89%.



Esquema 1.7

1.3.3. Enonas

En contraposición con los numerosos precedentes existentes en la bibliografía sobre el uso de ésteres α,β-insaturados como dipolarófilos, la utilización de cetonas α,β-insaturadas ha sido mucho menos estudiada. En 1995 Grigg describió el primer ejemplo de cicloadición entre iluros de azometino y enonas mediada por ácidos de Lewis quirales (Esquema 1.8).⁴² Este ejemplo está basado en la utilización de AgOTf como fuente metálica y una bisfosfina con estructura pirrolidínica (L20) como ligando. Sin embargo, es de escasa utilidad práctica al transcurrir con moderada enantioselectividad (70% ee) y requerir cantidades estequiométricas de complejo metálico.



Esquema 1.8

42. R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475.

Nuestro grupo de investigación describió en 2009 el primer método catalítico asimétrico para la cicloadición entre iluros de azometino y enonas cíclicas y acíclicas, basado en la utilización de Cu^I/Fesulphos (**L13** y **L21**) como sistema catalítico.⁴³ Cabe destacar que la diastereoselectividad *endo:exo* del proceso es muy dependiente de la estereoquímica *E/Z* de la enona utilizada (Esquema 1.9, A). Así, cuando se emplearon enonas acíclicas de configuración *trans* se obtuvieron mayoritariamente los cicloaductos *exo* (*endo:exo*, 23:77-2:98). Por el contrario, la reacción con enonas cíclicas resultó ser *endo*-selectiva (*endo:exo*, 75:25-98:2). Con ambos tipos de enonas se obtuvieron elevados rendimientos y enantioselectividades.

Fukuzawa y colaboradores^{31j} describieron en 2010 la versión complementaria *endo* selectiva de esta transformación, utilizando AgOAc/ThioClickFerrophos (**L10**) como sistema catalítico. Tanto la utilización de enonas cíclicas como acíclicas condujo a los isómeros *endo* con elevadas enantioselectividades (87-98% *ee*) (Esquema 1.9, B).

Posteriormente, Nájera y colaboradores^{31e, 44} describieron otra versión *endo* selectiva, tanto para cetonas α,β -insaturadas cíclicas como acíclicas, utilizando un sistema catalítico basado en la combinación de un complejo quiral de Ag^I con un ligando monodentado de tipo fosforamidito (**L6**) (Esquema 1.9, C).

Por último, el grupo de Zheng⁴⁵ desarrolló una nueva familia de ligandos con coordinación *P,S*: (R_C,S_{FC})ImiFerroS (**L22**), muy eficaces en esta transformación. Así, los sistemas catalíticos AgOAc/(**L22**) y Cu(CH₃CN)₄ClO₄/(**L22**) ofrecieron buena *endo* selectividad y elevado enantiocontrol para enonas acíclicas y cíclicas, respectivamente. Cabe destacar que este sistema catalítico permitió, por primera vez, la utilización de la ciclohexanona como dipolarófilo (Esquema 1.9, D).

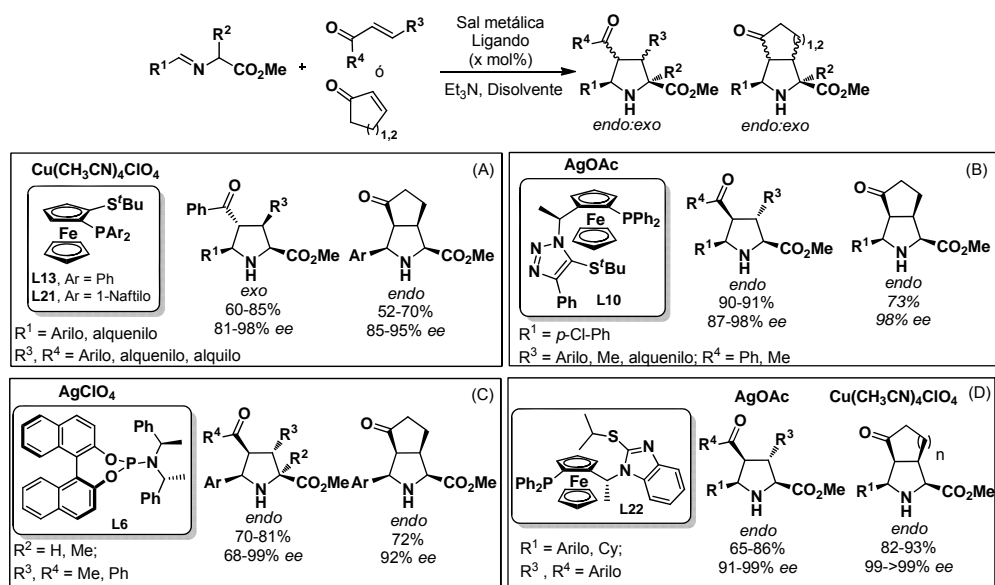
43. J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

31. j) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752.

31. e) C. Nájera, M. Gracia de Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622.

44. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224.

45. C. Zhang, S. -B. Yu, X. -P. Hu, D. -Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5542.



Esquema 1.9

1.3.4. Nitroderivados α,β -insaturados

La reacción entre iluros de azometino generados a partir de α -iminoésteres y nitroalquenos es una transformación de gran interés, en la que un grupo nitro se introduce en la posición 4 del anillo de pirrolidina. Por otra parte, los aductos resultantes presentan interés biológico.⁴⁶ Así, el grupo de Cossío ha descrito que pirrolidinas sustituidas en C-2 con un fragmento dipeptídico y en posición C-4 un grupo nitro son potentes inhibidores de la enzima $\alpha_4\beta_1$ -integrina, implicada en los procesos de metástasis.^{46a}

El primer ejemplo de cicloadición catalítica asimétrica entre iluros de azometino y nitroalquenos fue descrito por nuestro grupo de investigación en 2005.^{40f} La cicloadición entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y *trans*- β -nitroestireno utilizando como sistema catalítico Cu^I/Fesulphos (**L13**) dio lugar al cicloaducto correspondiente con buen rendimiento, elevada *exo*-selectividad y enantioselectividad (Esquema 1.10, A).

46. a) A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903. b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 1271.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

Posteriormente, el grupo de Hou⁴⁷ describió un método muy versátil utilizando como sistema catalítico el complejo basado en la combinación de CuClO_4 y los ligandos ferrocenil-PHOX **L23** o **L24**. Cabe destacar que modificando las características electrónicas del ligando se llegó a invertir la diastereoselectividad *endo:exo*. Así, la utilización de sustituyentes ricos en electrones en el anillo aromático de la fosfina (**L23**) condujo a los aductos *exo*, mientras que si los sustituyentes son electrón atractores (**L24**) se obtuvieron los aductos *endo*. En ambos casos las enantioselectividades fueron elevadas (92-98% *ee*). La utilización de una base fuerte como el KO^tBu fue crucial, ya que cuando se utilizó una base más débil como Et_3N se observó la formación del producto de adición de Michael (Esquema 1.10, B).

El grupo de Fukuzawa^{31k} publicó en 2010 la cicloadición entre el *trans*- β -nitroestireno y el *p*-clorobencilidenglicinato de metilo. La reacción catalizada por $\text{Ag}^I/\text{ThioClickFerrophos}$ (**L10**) transcurrió con bajos rendimientos, moderadas diastereoselectividades y elevada enantioselectividad (Esquema 1.10, C).

En el mismo año, el grupo de Arai⁴⁸ describió una nueva variante de esta reacción utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como sal metálica y el ligando piridínico de simetría C-2 **L25**. Cabe destacar que este protocolo se pudo aplicar a la utilización de nitroalquenos alifáticos y trisustituidos, proporcionando en todos los casos los aductos *endo* con excelentes diastereoselectividades y enantioselectividades (Esquema 1.10, D).

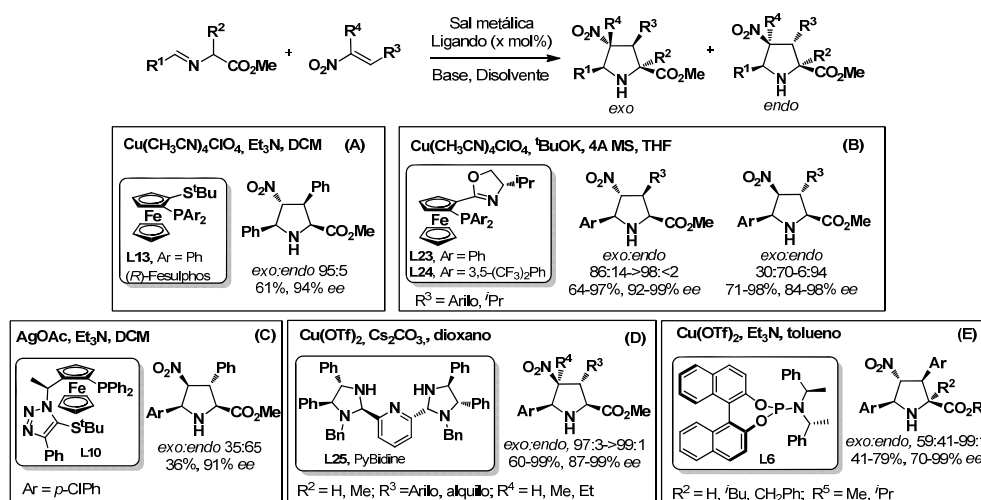
Recientemente, los grupos de Nájera y Cossío^{31p} han descrito la reacción entre iminoésteres y *trans*- β -nitroestirenos sustituidos catalizada por sales de cobre (II) y el fosforamidito **L6** como ligando quiral. La reacción resultó ser *exo*-selectiva dando lugar a las 4-nitropirrolidinas con buenos rendimientos (41-79% *rdto*, 70-99% *ee*) (Esquema 1.10, E).

47. X. -X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. -L. Hou, Y. -D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.

31. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5068.

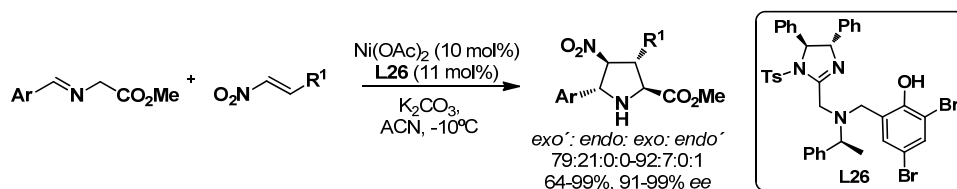
48. T. Arai, A. Mishiro, N. Yokoyama, K. Suzuki, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338.

31. p) L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, Fernando P. Cossío, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2902.



Esquema 1.10

A diferencia de todos estos precedentes, donde las pirrolidinas se obtenían con configuración 2,5-*cis*, en el año 2010 Arai y colaboradores desarrollaron el primer ejemplo de reacción *exo*-selectiva (obtención mayoritaria del aducto 2,5-*trans*).⁴⁹ Esta inusual estereoquímica se obtuvo utilizando el complejo $Ni(OAc)_2/L26$ (imidazolina-aminofenol) como sistema catalítico, que condujo a la formación de pirrolidinas 2,5-*trans* con excelentes rendimientos y selectividades. Estos resultados se justificaron mediante la participación de un mecanismo por pasos⁵⁰ (Esquema 1.11).

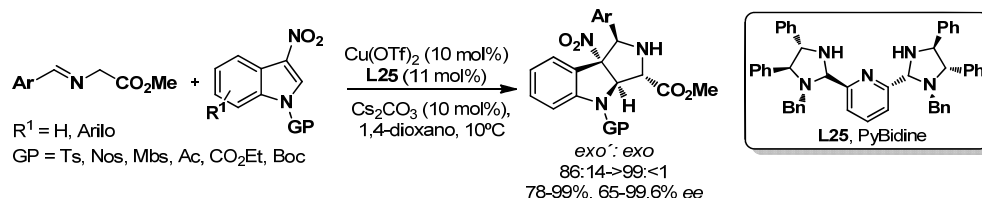


Esquema 1.11

49. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.

50. Previamente el grupo de Cossío había realizado cálculos teóricos para la reacción entre α -iminoésteres y nitroestirenos catalizada por sales de plata que indicaban que la reacción transcurre mediante un mecanismo por pasos. S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078.

Recientemente, el mismo grupo de investigación ha descrito el primer ejemplo catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y 3-nitroindoles.⁵¹ Al emplear $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{PyBidine}$ (**L25**) como catalizador se obtuvo como único producto las pirroloindolinas *exo'* con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 1.12).



Esquema 1.12

1.3.5. Sulfonas α,β -insaturadas

A pesar de la gran versatilidad que ofrece el grupo sulfonilo,⁵² hasta muy recientemente la utilización de sulfonas α,β -insaturadas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica no había sido estudiada en profundidad.^{42, 53,54} En el año 2006 nuestro grupo de investigación desarrolló el primer método catalítico asimétrico empleando sulfonas α,β -insaturadas como dipolarófilos.⁵⁵ En presencia de $\text{CuClO}_4/\text{Taniaphos}$ (**L27**) como sistema catalítico se obtuvieron completas *exo*-selectividades, con buenos rendimientos (50-91%) y enantioselectividades (65-86% *ee*). La reacción mostró una elevada tolerancia en cuanto a la sustitución en el iluro de azometino, aunque la sustitución en el doble enlace del dipolarófilo está más limitada.⁵⁶ La posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo en los aductos permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos. Cabe destacar que en este proceso la vinil sulfona actúa como un

51. A. Awata, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1.

52. a) N. S. Simpkins, *Sulfones in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1993**. b) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10547.

42. El primer ejemplo de cicloadición entre vinil sulfonas e iluros de azometino fue descrito por Grigg con cantidades estequiométricas de AgOTf , véase: R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475.

53. a) M. -A. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4383. b) R. B. Clark, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **1999**, 1, 349. c) C. Wittland, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 311. d) F. Laudon, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 3543.

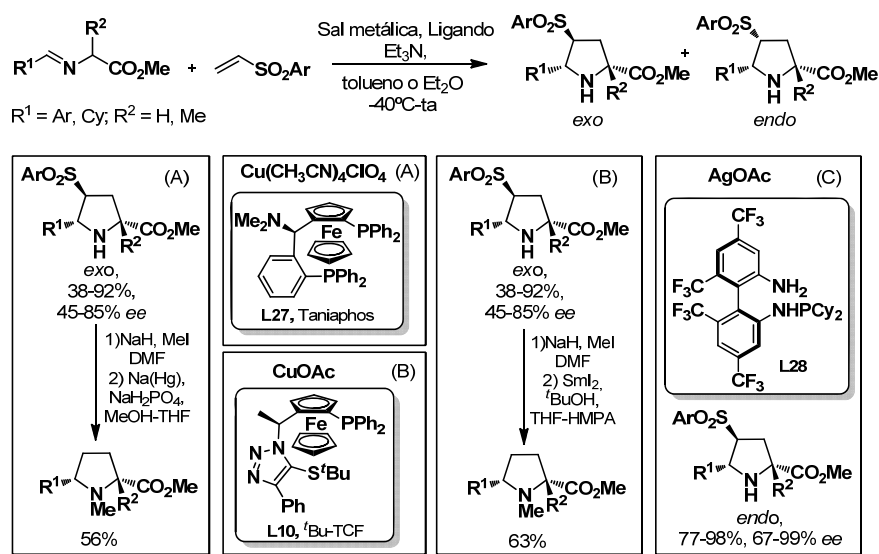
54. C. Wittland, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 3, 311.

55. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795.

56. Únicamente se obtuvieron buenos resultados con la propia fenil vinil sulfona o cuando la vinil sulfona tiene un sustituyente pobre en electrones (trifluorometilo), véase: T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

equivalente sintético del etileno, dipolarófilo inerte en este tipo de transformaciones (Esquema 1.13, A).

Más tarde, Fukuzawa describió que el complejo metálico Cu^I/ClickFerrophos (**L10**) también proporcionaba excelentes resultados en esta transformación (Esquema 1.13, B).⁵⁷ Posteriormente, Wang y colaboradores⁵⁸ describieron la versión *endo*-selectiva utilizando Ag^I/TF-Biphosphos (**L28**) como sistema catalítico (Esquema 1.13, C).



Esquema 1.13

En trabajos posteriores nuestro grupo de investigación extendió el alcance estructural de la reacción a otros dipolarófilos sulfonilados como bissulfoniletileno, sulfonilacrilatos o sulfonilenonas.

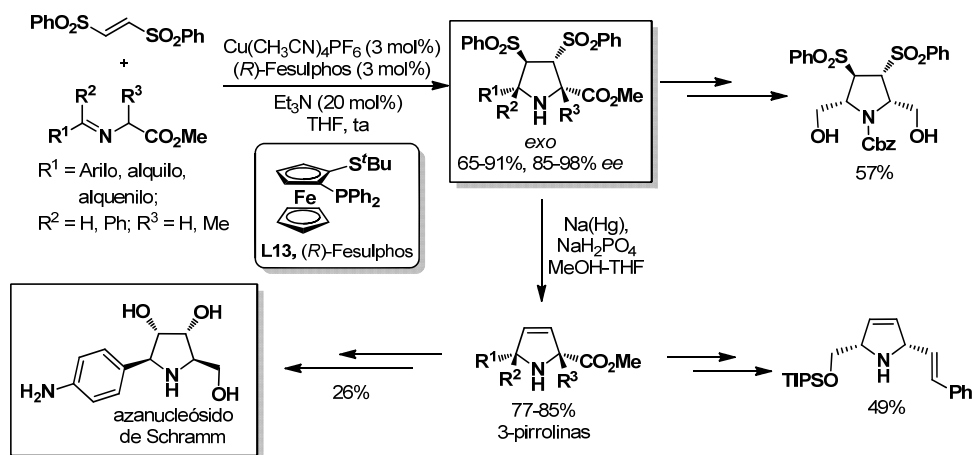
La reacción entre el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno y α -iminoésteres catalizada por el complejo Cu^I-Fesulphos (**L13**) dio lugar a las correspondientes bis-sulfonil pirrolidinas de configuración *exo* con buenos rendimientos (65-91%) y excesos enantioméricos (85-98% ee).⁵⁹ El protocolo se mostró muy general con respecto a la sustitución en el iluro de azometino, ofreciendo excelente reactividad, completa *exo*-selectividad y elevadas enantioselectividades para sustituyentes aromáticos,

57. H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

58. G. Liang, M. -C. Tong, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101.

59. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

heteroaromáticos y alquenílicos. La posterior eliminación reductora simultánea de los dos grupos sulfonilos, por tratamiento con amalgama de sodio, dio lugar a las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. Desde un punto de vista sintético es importante resaltar que en esta secuencia en dos etapas, cicloadición 1,3-dipolar y desulfonilación, el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno actúa como equivalente sintético del acetileno. Las 3-pirrolinas ópticamente puras son intermediarios sintéticos muy interesantes para la preparación enantioselectiva de polihidroxipirrolidinas como se demostró mediante preparación del azanucleósido de Schramm (inhibidor de la hidrolasa tripanosómica) (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

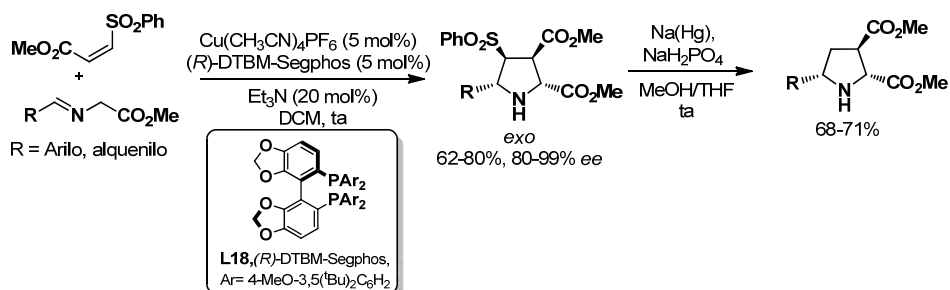
Posteriormente, Nájera y colaboradores⁶⁰ describieron un nuevo sistema catalítico para esta transformación basado en la utilización de AgTFA/Binap o AuCl/AgTFA/Binap que permitió la obtención de los aductos *endo* con buenos rendimientos y completas enantioselectividades.

Nuestro grupo de investigación también describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y dipolarófilos diactivados sulfonilados no simétricos. Concretamente, la reacción entre iminoésteres y (*Z*)-sulfonilacrilatos catalizada por el complejo Cu^I/DTBM-Segphos (**L18**) condujo con regioselectividad muy elevada a las pirrolidinas *exo*- con excelentes reactividades y enantioselectividades.⁶¹ Como aspecto innovador de este tipo de dipolarófilos, cabe destacar que la regioselectividad de la cicloadición

60. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. Costa, E. de Lima, A. Dias, *Synlett* **2010**, 962. 2913.

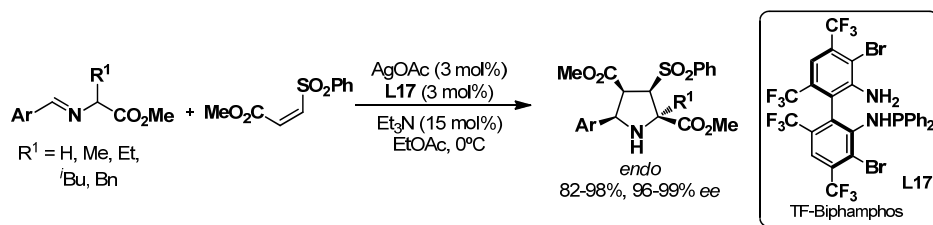
61. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340.

está controlada por el grupo sulfonilo, lo que permitió acceder tras desulfonilación a las pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas, en lugar de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen al utilizar acrilatos como dipolarófilos (Esquema 1.15).



Esquema 1.15

Posteriormente, Wang y colaboradores³¹ describieron esta misma cicloadición catalizada por el complejo $\text{Ag}^I/\text{TF-BiphamPhos}$ (**L17**), obteniéndose las pirrolidinas de configuración *endo* con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.16). En contraposición con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación, en esta reacción la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo éster en lugar de por el grupo sulfonilo.



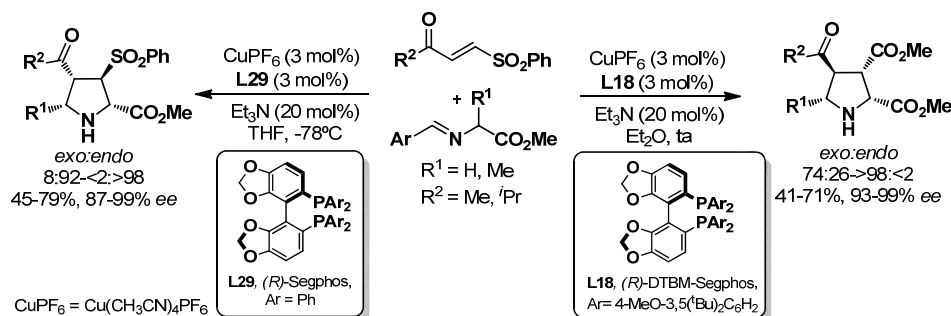
Esquema 1.16

Por último en el año 2010, nuestro grupo de investigación estudió la utilización de β -fenilsulfonil enonas.⁶² La combinación entre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ y ligandos de la familia Segphos ofreció los mejores resultados para esta cicloadición. En todos los casos estudiados se obtuvo mayoritariamente el producto resultante

31. I) M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, Y. -X. Li, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12922.

62. R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

de control regioquímico de la reacción por el grupo carbonilo. La *endo:exo* selectividad del proceso se pudo controlar dependiendo de la sustitución existente en el ligando quiral de tipo Segphos. Así, al utilizar un ligando poco voluminoso como el (*R*)-Segphos (**L29**) se obtuvieron mayoritariamente los aductos *endo*. En cambio, al utilizar un ligando más voluminoso como el (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) se obtuvo selectivamente el aducto *exo* (Esquema 1.17).

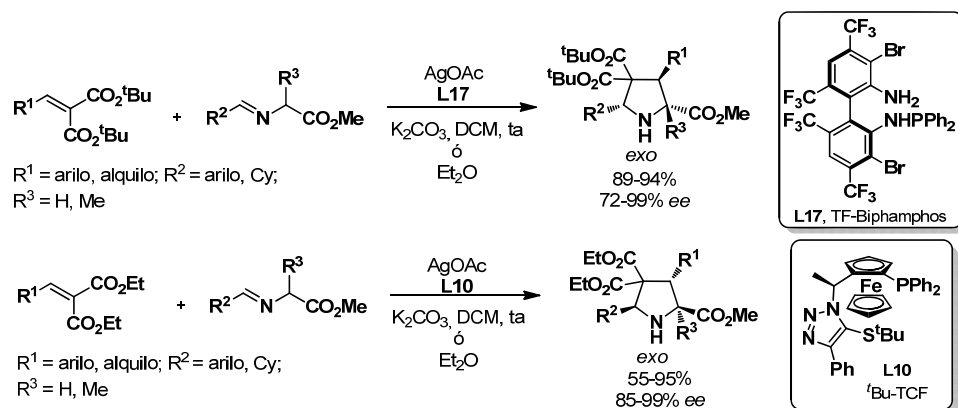


Esquema 1.17

1.3.6. Dipolarófilos α,β -insaturados α,α' -disustituidos

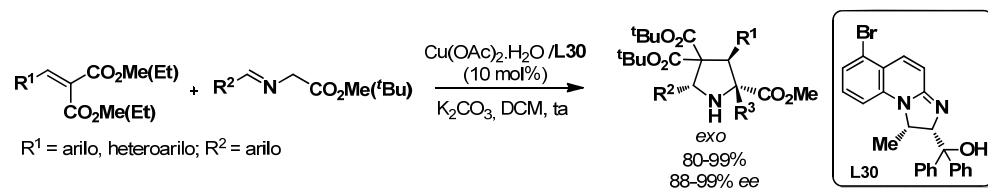
La utilización de sustratos α,α' -disustituidos permite la formación de pirrolidinas con un estereocentro cuaternario en la posición C-4. En el año 2010, el grupo de Wang y colaboradores describieron el primer ejemplo de este tipo de transformación empleando alquilidenmalonatos y el sistema catalítico $\text{AgOAc}/\text{TF-BiphamPhos}$ (**L17**).^{63a} La presencia de un grupo éster voluminoso, como el *tert*-butilo, es esencial para obtener un elevado enantiocontrol (72-99% ee) (Esquema 1.18). Posteriormente, el grupo de Fukuzawa amplió el alcance estructural de la reacción a la utilización de ésteres etílicos empleando como catalizador $\text{AgOAc}/^t\text{Bu-TioclickFerrophos}$ (**L10**) (Esquema 1.18).^{63b}

63. a) Z. -Y. Xue, T. -L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1727. b) S. Watanabe, A. Tada, Y. Tokoro, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1306.



Esquema 1.18

Por otra parte, el grupo de Deng⁶⁴ describió en 2011 la cicloadición [3+2] entre iluros de azometino y alquiliden malonatos catalizada por complejos de Cu^{II}. Al utilizar un ligando bidentado con coordinación *N,O* (**L30**) se obtuvieron únicamente los aductos *exo* con excelentes rendimientos (80-99%) y enantioselectividades (88-99% *ee*) (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

Sin embargo, hasta muy recientemente la cicloadición utilizando alquenos α,α' -disustituidos monoactivados ha estado restringida prácticamente al uso de metacrilato^{31k, 40t, 65} y metacroleína.^{40f}

El grupo de Wang extendió esta metodología a la utilización de hidroximetil-acrilatos, fácilmente accesibles mediante reacción de Morita-Baylis-Hillman.⁶⁶

64. M. Wang, Z. Wang, Y. -H. Shi, X. -X. Shi, J. S. Fossey, W. -P. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4897.

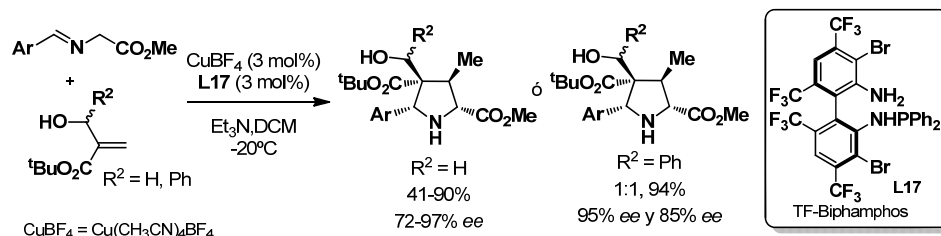
31. k) K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5068.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. t) H. Y. Kim, H. -Y. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7420.

65. M. Hutka, T. Tsubogo, S. Kobayahi, *Adv. Synth. Catat.* **2013**, 355, 1561.

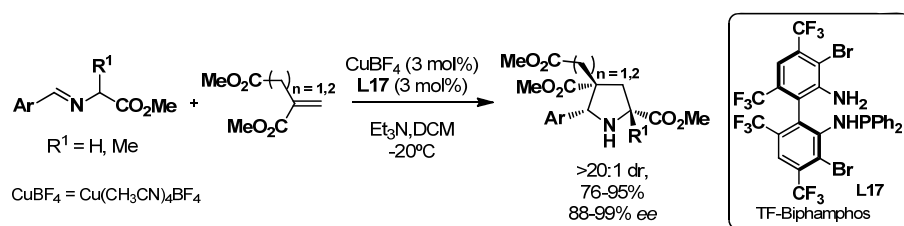
66. H. -L. Teng, H. Huang, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5494.

Utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (3 mol%) como sal metálica y TF-Biphamphos **L17** como ligando se obtuvieron las pirrolidinas con un centro cuaternario en C-4 con excelente diastereo- y enantioselectividad (todos los casos por encima del 97%). Desafortunadamente, cuando la cicloadición se realizó a partir de un alcohol racémico ($\text{R}^2 \neq \text{H}$) se obtuvo una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (Esquema 1.20).



Esquema 1.20

Recientemente, este sistema catalítico ($\text{Cu}^I/\text{Biphamphos}$ (**L17**)) se ha extendido a la utilización de dimetilitaconato y 2-metilenglutarato, con excelentes resultados de reactividad, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.21).⁶⁷



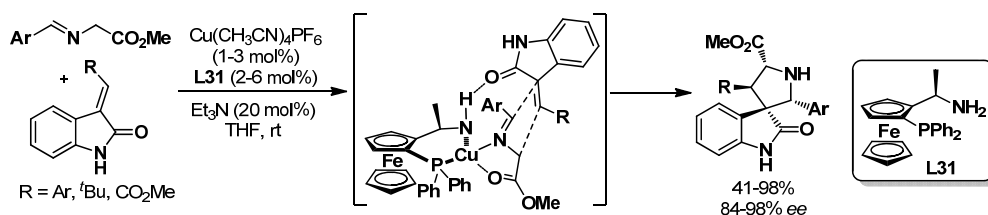
Esquema 1.21

Las pirrolidinas que poseen un estereocentro cuaternario espirocíclico presentan un especial interés debido a sus destacadas propiedades biológicas. La cicloadición [3+2] entre iluros de azometino y dipolarófilos que presentan un doble enlace exocíclico es una aproximación muy convergente para la síntesis de este tipo de compuestos. El primer ejemplo de la utilización de este tipo de sustratos en catálisis asimétrica fue descrito en el año 2010 por Waldmann y colaboradores.⁶⁸ La combinación de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ y un ligando ferrocénico de coordinación *P,N* (**L31**) catalizó eficientemente la reacción entre 3-metilen-2-oxoindoles e iluros de azometino permitiendo la obtención de 3,3'-pirrolidinil-oxoindoles (productos con

67. H. Y. Tao, Z. -L. He, Y. Yang, C. -J. Wang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16899.

68. A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 735.

especial actividad biológica).⁶⁹ Cabe destacar que la carga catalítica pudo disminuirse hasta un 1 mol% sin deterioro de la diastereo- y enantioselectividad del proceso. Es necesario una relación 1:2 metal: ligando para obtener buenos resultados. Este procedimiento proporcionó buenos rendimientos (41-98%) y enantioselectividades (84-98% *ee*) tanto con β -alquil- como β -aril-metilenoxoindoles. Para intentar racionalizar el curso de la reacción, los autores propusieron la participación de una interacción por enlace de hidrógeno entre el grupo carbonilo del oxoindol y el grupo amino del metalodipolo (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

Posteriormente, el grupo de Wang⁷⁰ describió la misma reacción utilizando como sistema catalítico AgOAc/TF-Biphampfos **L17** (5 mol%); las espiropirrolidinas correspondientes se obtuvieron con buenos rendimientos (63-95%) y moderadas enantioselectividades (50-71% *ee*).

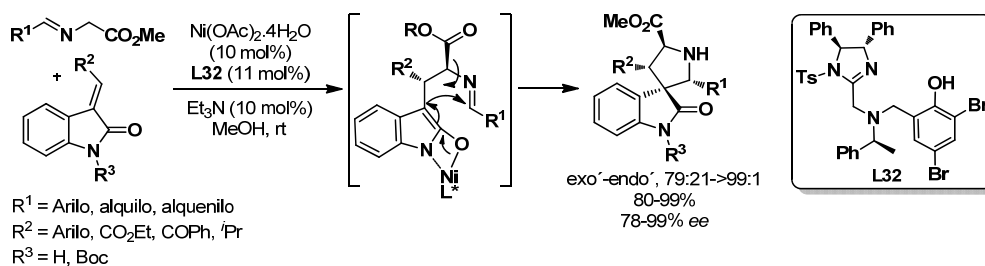
En 2012 Arai y colaboradores,⁷¹ utilizando la metodología que ellos mismos habían descrito anteriormente para la obtención de pirrolidinas con configuración 2,5-*trans*,⁴⁹ describieron la cicloadición entre iminoésteres y metilenoxoindoles. Así, utilizando Ni(OAc)₂ como sal metálica y **L32** como ligando obtuvieron las pirrolidinas *exo* con excelentes reactividades, diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.23).

69. a) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748. b) C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.

70. T. -L. Liu, Z. -Y. Xue, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1980.

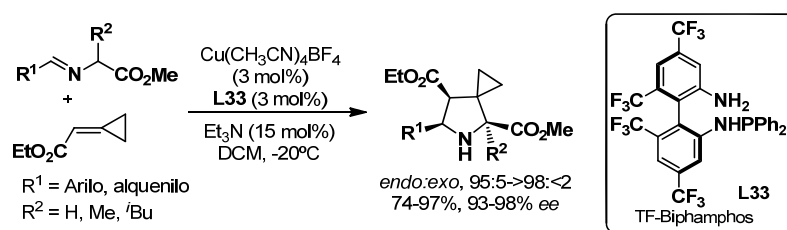
71. A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, 12, 8278.

49. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.



Esquema 1.23

El grupo de Wang describió en 2011 una metodología para la reacción entre α -iminoésteres y alquilidenciclopropanos. La combinación de CuBF_4 y el ligando **L33** condujo selectivamente a las pirrolidinas *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades (76-97%, 92-98% ee) (Esquema 1.24).⁷²



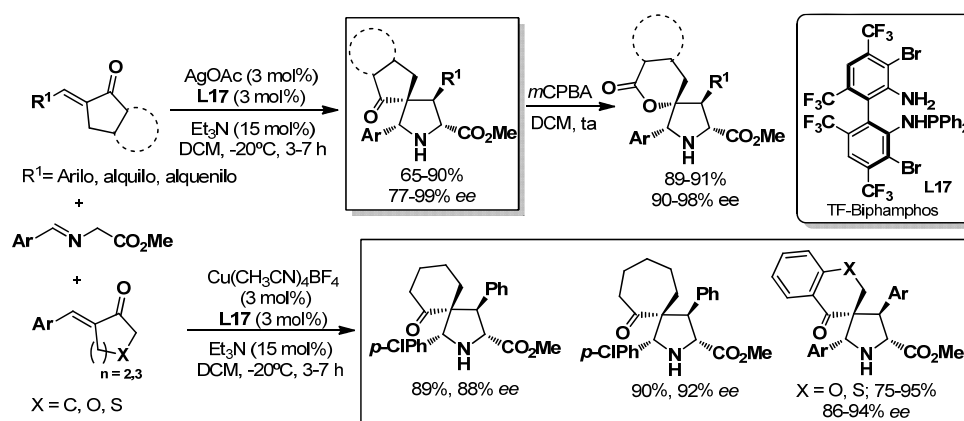
Esquema 1.24

La reacción entre α -iminoésteres y alquilidenciclopentanonas⁷³ en presencia del sistema catalítico $\text{Ag}^I/\text{TF-Biphampfos}$ permitió la preparación de pirrolidinas con un centro espirocíclico en C-3 con excelentes rendimientos y selectividades. El empleo de CuBF_4 como sal metálica condujo a un aumento de la reactividad lo que permitió la utilización de cetonas con mayor impedimento estérico. La utilidad sintética del método fue demostrada mediante la obtención de pirrolidinil espirolactonas por reacción de oxidación de Baeyer-Villiger (Esquema 1.25). A continuación, se describió la extensión de este trabajo al caso de dipolarófilos con estructura de 3-alkiliden-4-cromanonas.⁷⁴ Utilizando el mismo sistema catalítico se obtuvieron espiro-4-cromanonas-3,3'-pirrolidinas con excelentes enantioselectividades (Esquema 1.25).

72. T. -L. Liu, Z. -L. He, H. -Y. Tao, Y. -P. Cai, C. J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2616.

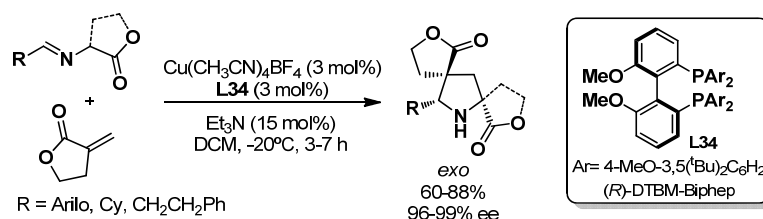
73. T. -L. Liu, Z. -L. He, Q. -H. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1713.

74. T. -L. Liu, Z. -L. He, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9600.



Esquema 1.25

Posteriormente, el mismo grupo de investigación estudió el empleo de α -metilenbutirolactonas.⁷⁵ Al utilizar CuBF_4 y el ligando DTBM-Biphep (**L34**) se obtuvieron las espiropirrolidinas con excelentes reactividades, diastereo- y enantioselectividades. La utilización de iminoésteres cíclicos condujo a la formación de estructuras tricíclicas con elevada complejidad estructural (Esquema 1.26).



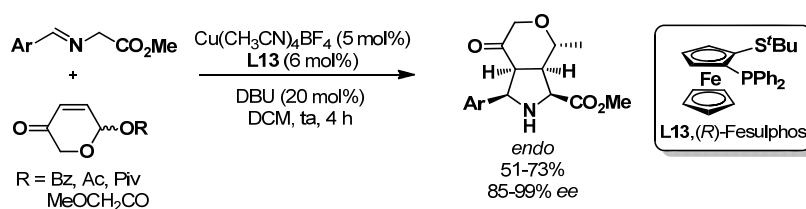
Esquema 1.26

Recientemente, el grupo de Waldmann ha descrito la reacción de cicloadición catalítica asimétrica entre α -iminoésteres y 2H-piran-3(6H)-onas racémicas.⁷⁶ La combinación de CuBF_4 (5 mol%), ligando Fesulphos (**L13**) y DBU como base permitió la resolución cinética de las piranonas, obteniéndose los aductos correspondientes con elevada diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.27). El método es compatible con una gran variedad de sustituyentes, llegando a prepararse una batería de 115 compuestos. La evaluación biológica de estos

75. Q. -H. Li, T. -L. Liu, L. Wei, X. Zhou, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9642.

76. H. Takayama, Z. -J. Jia, L. Kremer, J. O. Bauer, C. Strohmamm, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12404.

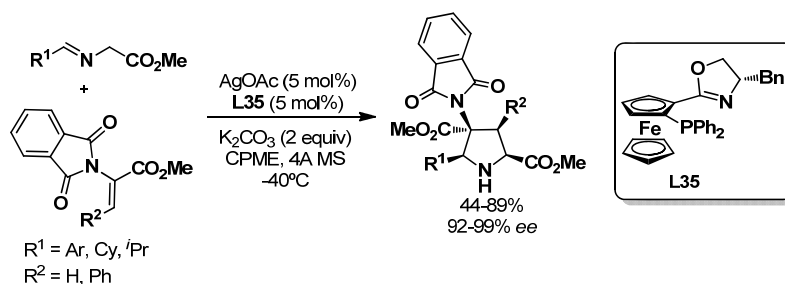
compuestos condujo al descubrimiento de una nueva familia de inhibidores de Wnt⁷⁷ y de la señalización Hedgehond.⁷⁸



Esquema 1.27

Una de las limitaciones intrínsecas de este proceso es que sólo tiene lugar con dipolarófilos de bajo LUMO, principalmente alquenos electrón deficientes, lo que ha dificultado la posibilidad de obtener pirrolidinas con sustituyentes ricos en electrones en las posiciones C-3 o C-4.⁷⁹

Recientemente han aparecido en la bibliografía los primeros ejemplos de utilización de dipolarófilos captodativos en esta transformación. El grupo de Deng⁸⁰ describió la utilización de α -ftalimidoaminoacrilatos. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar como sistema catalítico AgOAc en combinación con un ligando de coordinación *P*, *N* (L35), K_2CO_3 como base y CPME como disolvente a -40°C (Esquema 1.28).



Esquema 1.28

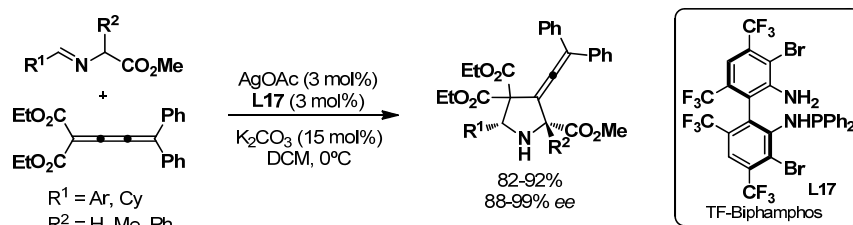
77. H. Clevers, R. Nüsse, *Cell*, **2012**, 149, 1192.

78. J. M. Y. Ng, T. Curran, *Nat. Rev. Cancer*, **2011**, 11, 493.

79. La primera de estas aproximaciones, que emplea azalactonas como dipolarófilos se describirá en el capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral.

80. Z. Wang, S. Luo, S. Zhang, W. -L. Yang, Y. -Z. Liu, H. Li, X. Luo, W. -P. Deng, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6739.

El primer ejemplo de dipolarófilos con estructura alénica en la cicloadición 1,3-dipolar fue descrito en 2011 por el grupo de Wang.⁸¹ En presencia de Ag^I/Biphosphos (**L17**) como sistema catalítico, la reacción con 1,2-dienilidenomalonatos y α -iminoésteres condujo a la obtención de 3-vinilidenpirrolidinas con rendimientos superiores al 82% y elevadas enantioselectividades (88-99% *ee*) (Esquema 1.29).



Esquema 1.29

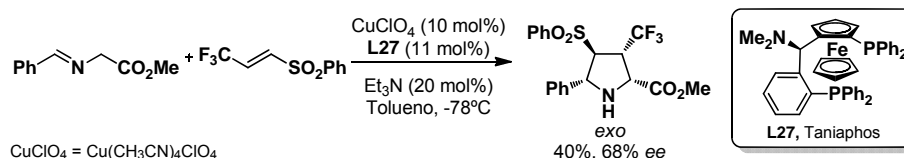
1.3.7. Dipolarófilos fluorados

La introducción de átomos de flúor en moléculas orgánicas provoca con frecuencia una mejora en sus propiedades biológicas. En consecuencia, la abundante presencia de la estructura pirrolidínica en numerosos compuestos biológicamente activos han estimulado la preparación de sus derivados fluorados. Sin embargo, la mayoría de los métodos de síntesis descritos hasta el momento están basados en la utilización de materiales de partida quirales y requieren largas secuencias de reacción.

El primer ejemplo de utilización de dipolarófilos fluorados en la versión catalítica asimétrica de la reacción se describió en nuestro grupo de investigación. Concretamente se estudió la reacción entre el 2-bencilidenglicinato de metilo y la trifluorometil vinil sulfona⁵⁶ utilizando Cu^I/Taniaphos (**L27**) como sistema catalítico. Se obtuvo la pirrolidina *exo* como único producto de reacción con un 40% de rendimiento y 68% *ee* (Esquema 1.30).

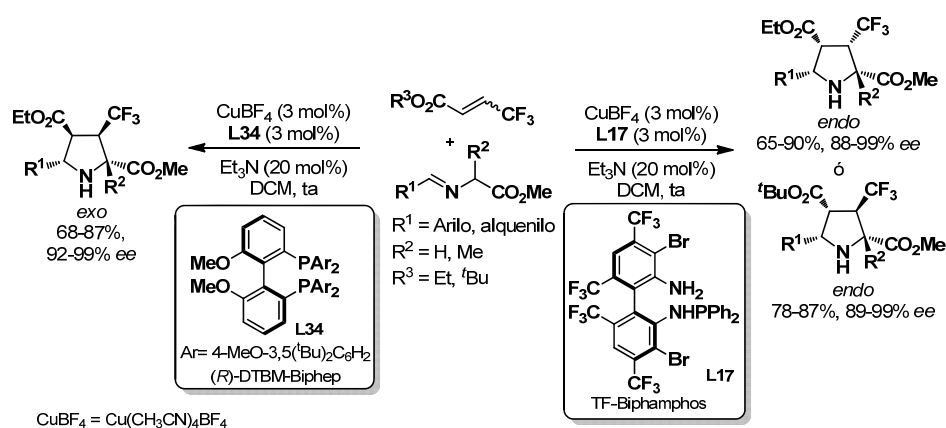
81. Z. -Y. Xue, X. Fang, C. -J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3622.

56. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.



Esquema 1.30

En el año 2011, Wang y colaboradores⁸² desarrollaron un procedimiento catalítico asimétrico para la preparación de pirrolidinas trifluorometiladas utilizando *trans*-trifluorocrotonatos como dipolarófilos. El sistema catalítico Cu^I/TF-Biphamphos (**L17**) dio lugar a los aductos *endo* con excelentes selectividades independientemente de los sustituyentes y la configuración del alqueno utilizado. Además, al utilizar un ligando más voluminoso como el DTBM-Biphep (**L34**) se logró invertir completamente la diastereoselectividad del proceso (Esquema 1.31).⁸³



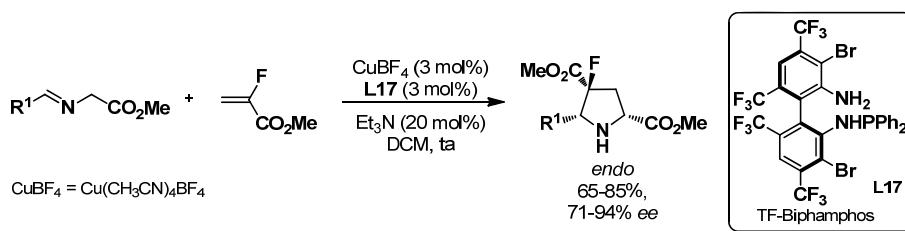
Esquema 1.31

El mismo grupo de investigación estudió posteriormente la reacción entre α -iminoésteres y α -fluoroacrilatos. La utilización de CuBF₄/TF-Biphamphos (**L17**) como sistema catalítico condujo a la pirrolidina fluorada con un centro cuaternario en C-4 con excelentes rendimientos, diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.32).⁸⁴

82. Q. -H. Li, M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11110.

83. Q.-H. Li, Z. -Y. Xue, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650.

84. Y. Dingce, L. Quinghua, C. -J. Wang, *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 2714.



Esquema 1.32

Simultáneamente, Hou y colaboradores⁸⁵ describieron la preparación de derivados de 3-(fluorometil)-4-nitroprolinas utilizando nitroalquenos fluorometilados. En este caso la combinación de CuClO_4 y Walphos (**L36**) resultó ser la mejor opción, que condujo a la obtención de pirrolidinas *exo* con elevada enantioselectividad. La utilización de una base fuerte mejoró notablemente la reactividad del proceso (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

La cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino e iminas es una aproximación muy convergente para la síntesis de imidazolininas.⁸⁶ Sin embargo, la baja reactividad de las iminas en comparación con las olefinas activadas ha limitado la aplicabilidad de esta reacción. La introducción de un átomo de flúor en la imina se ha utilizado como estrategia para aumentar la reactividad de la cicloadición.⁸⁷

La versión enantioselectiva de la reacción entre iminoésteres e iminas fluoradas fue descrita por el grupo de Wang⁸⁸ en 2013. En presencia del sistema

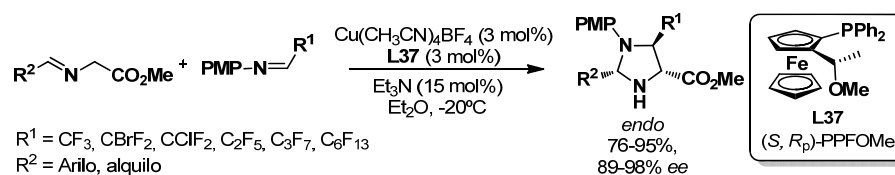
85. Q. Li, C. -H. Ding, X. -H. Li, W. Weissensteiner, X. -L. Hou, *Synthesis*, **2012**, 44, 265.

86. a) A. Viso, R. F. de la Pradilla, A. García, C. Guerrero-Strachan, M. Alonso, M. Tortosa, A. Flores, M. Martínez-Ripoll, I. Fonseca, I. André, A. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867. b) A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, M. Tortosa, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR1.

87. Utilizando esta estrategia el grupo de Wu describió la cicloadición catalizada por sales de plata. Los correspondientes tetrahidroimidazoles se obtuvieron con buenos rendimientos y diastereoselectividades: H. Xie, J. Zhu, Z. Chen, S. Li, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7468.

88. Q. -H. Li, L. Wei, X. Chen, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6277.

catalítico Cu^I-PPFOMe (**L37**) la reacción mostró un alcance estructural muy general tanto con respecto al iminoéster como a la imina fluorada, obteniéndose buenos resultados en todos los casos estudiados (Esquema 1.34).



Esquema 1.34

1.3.8. Quinonas

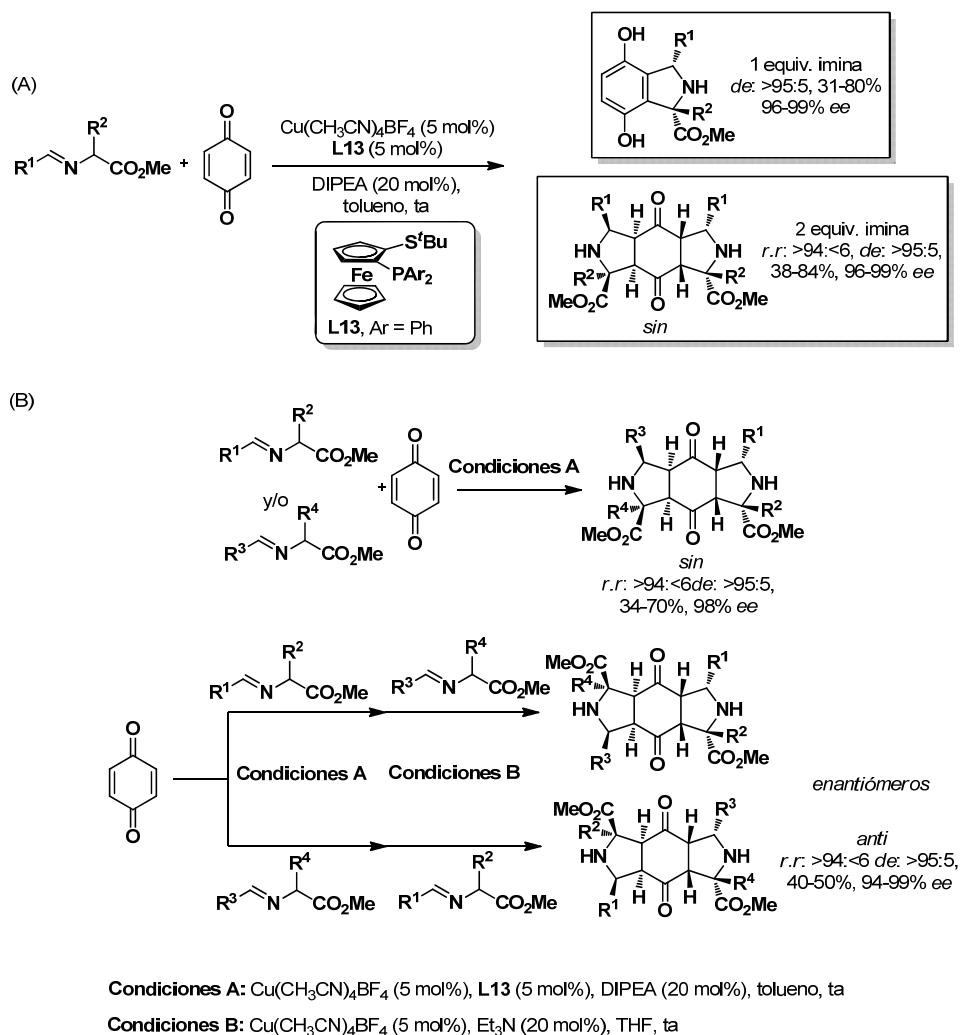
Las quinonas y derivados han sido muy utilizadas en síntesis orgánica, especialmente en cicloadiciones de Diels-Alder y 1,3-dipolares.⁸⁹ Sin embargo, su uso como dipolarófilos en cicloadiciones [3+2] catalíticas asimétricas con iluros de azometino apenas ha sido explorado.

En 2012, Waldman⁹⁰ describió el primer ejemplo de reacción catalítica asimétrica entre iluros de azometino y *p*-benzoquinona. Utilizando CuBF₄/Fesulphos (**L13**) como sistema catalítico, DIPEA como base en tolueno como disolvente se obtuvieron los aductos *sin* con excelentes niveles de regio-, diastereo- y enantiocontrol (Esquema 1.35, A). Variando la cantidad de iminoéster empleado (1 o 2 equivalentes) se pudieron obtener los productos de mono o dicicloadición. El proceso de dos cicloadiciones consecutivas da lugar a una estructura compleja con 8 estereocentros con completa selectividad (un diastereoisómero de los 512 posibles). La enantioselectividad de la primera cicloadición viene controlada por el complejo metálico quiral, mientras que la estereoselectividad de la segunda cicloadición está controlada directamente por los estereocentros formados en el primer paso.

Es interesante destacar que variando el orden de adición de los iluros de azometino se pudieron obtener los dos enantiómeros posibles del aducto tricíclico (Esquema 1.35, B).

89. a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. c) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, K. G. Abhilash, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1050.

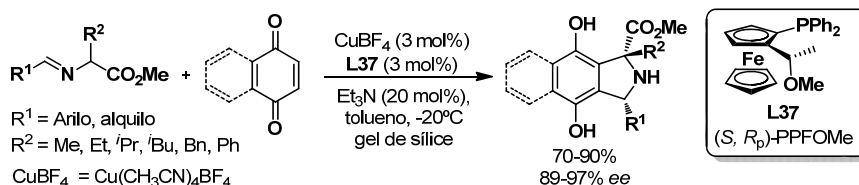
90. M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428.



Esquema 1.35

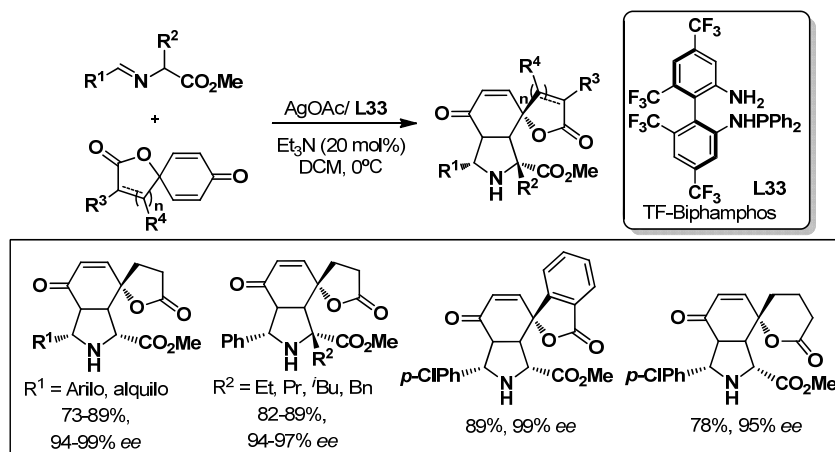
En el mismo año, Wang y colaboradores⁹¹ describieron la síntesis enantioselectiva de isoindolinas por reacción entre iluros de azometino y nafto- o benzoquinona. Utilizando $\text{Cu}^I/\text{PPFOMe}$ (L37) se obtuvieron las correspondientes isoindolinas con excelentes diastereo- y enantioselectividades. La reacción requiere la presencia de sustituyentes en la posición α del iminoéster para evitar la oxidación al pirrol (Esquema 1.36).

91. Z. He, T. Liu, H. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6230.



Esquema 1.36

La desimetrización de fragmentos de ciclohexadieno es una estrategia interesante para la preparación de compuestos enantioenriquecidos. Recientemente, el grupo de Wang⁹² ha descrito la reacción entre iluros de azometino y espirociclohexadienonas. Al utilizar AgOAc/TF-Biphamphos (L33) como sistema catalítico se obtuvo únicamente un producto de reacción con buenas enantioselectividades. La reacción evidenció una gran tolerancia respecto a la sustitución del iluro de azometino y en la espirolactona (Esquema 1.37).



Esquema 1.37

1.3.9. Fullerenos

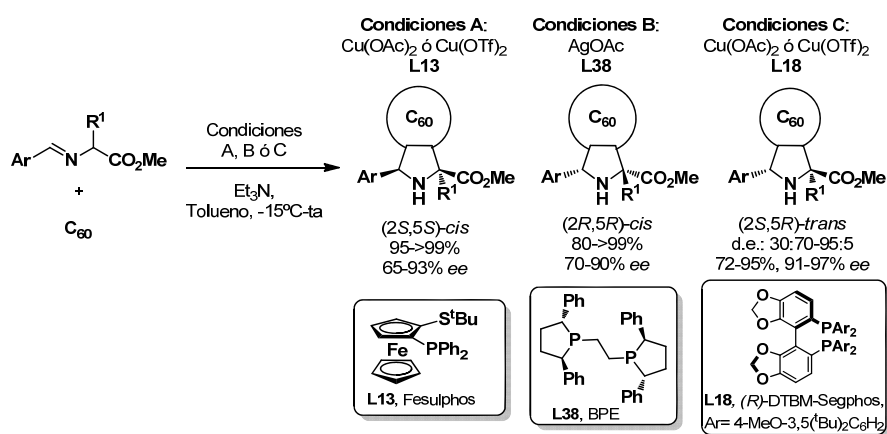
Los fullerenos presentan gran interés debido a su aplicabilidad en numerosas áreas científicas como la ciencia de los materiales y en química médica.⁹³ En este contexto, la preparación de fullerenos enantioenriquecidos es un objetivo importante ya que la configuración estereoquímica ejerce una gran influencia en

92. K. Liu, H. -L. Teng, L. Yao, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2253.

93. a) N. Martín, *Chem. Commun.* **2006**, 2093. b) K. Dirian, M. A. Herranz, G. Katsukis, J. Malig, L. Rodríguez-Pérez, C. Romero-Nieto, V. Strauss, N. Martín, D. M. Guldi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4335.

algunas propiedades físicas del fullereno.⁹⁴ Sin embargo, hasta hace poco, la falta de métodos eficientes para la preparación enantioselectiva ha obstaculizado su aplicabilidad.

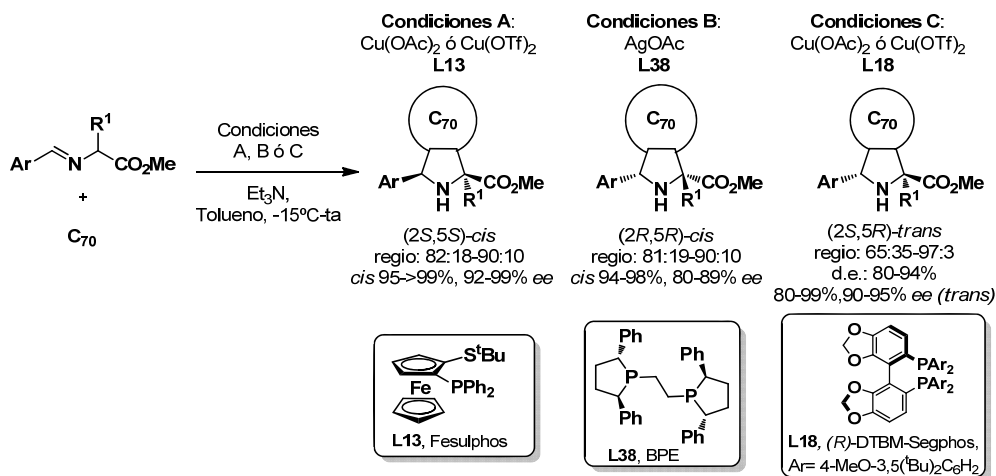
Una de las transformaciones más importantes en la química de fullerenos es la cicloadición [3+2] con iluros de azometino en condiciones térmicas, más conocida como reacción de Prato.⁹⁵ En este contexto, en 2009 Martín y colaboradores describieron el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y fullerenos C₆₀.^{96,30m} La utilización de Cu^{II}/Fesulphos (**L13**) como sistema catalítico condujo a los aductos 2,5-*cis* (*S,S*) con buenas diastereo- y enantioselectividades. El enantiómero contrario 2,5-*cis* (*R,R*) se pudo obtener utilizando el complejo Ag^I/BPE (**L38**). En cambio, la utilización de Cu^{II}/Binap (**L11**) permitió la inversión de la diastereoselectividad, obteniéndose los aductos 2,5-*trans* con elevada diastereoselectividad (80-90%) pero moderadas enantioselectividades (20-40% *ee*). Este resultado se pudo mejorar en un estudio posterior utilizando DTBM-Segphos como ligando (Esquema 1.38).⁹⁷



Esquema 1.38

94. a) C. Thilgen, F. Diederich, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 5049. b) Y. Wang, J. Xu, Y. Wang, H. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2930.
95. a) M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9798. b) M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 519.
96. a) S. Filippone, E. E. Maroto, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 578. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cozar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 705.
30. m) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2660.
97. E. E. Maroto, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12936.

Esta metodología se aplicó posteriormente a la preparación de derivados fullerénicos C_{70} que abarcan cuatro tipos diferentes de dobles enlaces, por lo que el control de la selectividad es más difícil.⁹⁸ En este caso, la utilización de Ag^I /BPE (**L38**) o Cu^{II} /Fesulphos (**L13**) condujo a la formación del aducto resultante de la reacción por un único doble enlace del C_{70} (isómero α) con elevada regio-, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.39). De igual manera que en el caso anterior, al utilizar DTBM-Segphos (**L18**) como ligando se obtuvo el aducto *trans*.



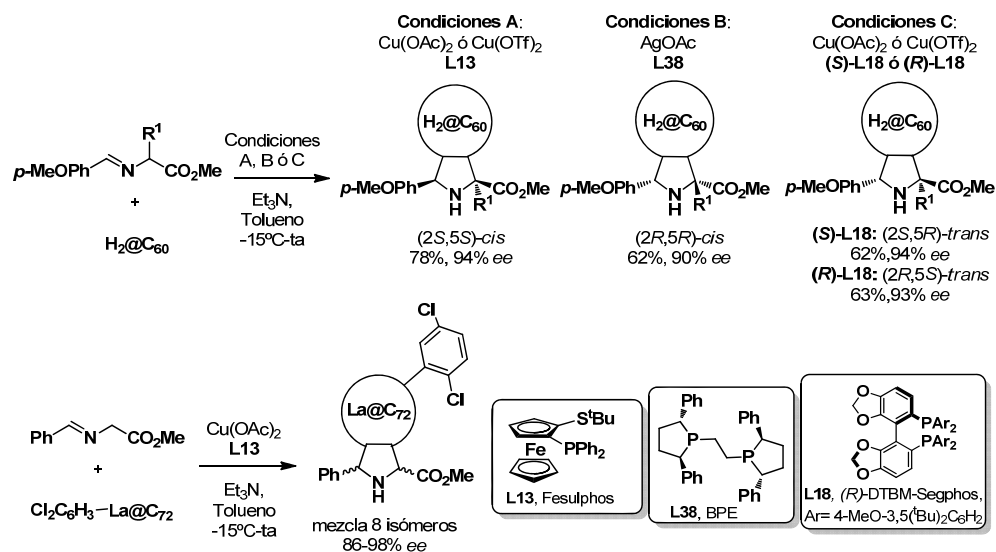
Esquema 1.39

Posteriormente, se describió la primera síntesis asimétrica de fullerenos endohédricos ($La@C_{72}(C_6H_3Cl_2)$ y $H_2@C_{60}$). La reacción de una mezcla racémica de derivados de metalofullerenos, $La@C_{72}(C_6H_3Cl_2)$,⁹⁹ en presencia de Cu^{II} /Fesulphos como complejo metálico dio lugar únicamente a la formación de ocho isómeros, que se pudieron separar por HPLC preparativo. Al emplear el fullereno endohédrico $H_2@C_{60}$ ¹⁰⁰ se obtuvieron los aductos 2,5-*cis* o 2,5-*trans*, según las condiciones de reacción utilizadas, con elevadas enantioselectividades (Esquema 1.40).

98. E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6060.

99. K. Sawai, Y. Takano, M. Izquierdo, S. Filippone, N. Martín, Z. Slanina, N. Mizorogi, M. Waelchli, T. Tsuchiya, T. Akasaka, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17746.

100. E. E. Maroto, M. Izquierdo, M. Murata, S. Filippone, K. Komatsu, Y. Murata, N. Martín, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 740.



Esquema 1.40

1.4 CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN: [6+3] Y [3+3]

Como se ha mostrado en los ejemplos previos, la práctica totalidad de los ejemplos descritos son cicloadiciones [3+2], conducentes a la formación de anillos de 5 miembros. Por el contrario, la utilización de sistemas insaturados con mayor número de carbonos apenas ha sido explorada. Esto constituye un reto sintético importante, ya que abriría paso a la preparación de heterociclos de tamaño medio en una única operación sintética.

1.4.1. Cicloadición [6+3]

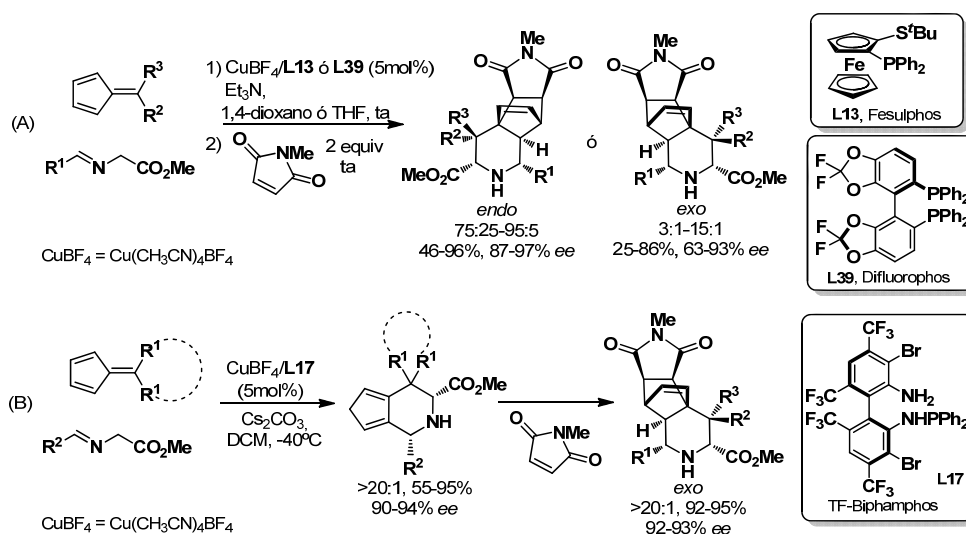
En 2003 Hong y colaboradores describieron el primer ejemplo de una cicloadición [6+3] estereoselectiva entre iminoésteres y fulvenos. La reacción catalizada por una sal de plata dio lugar a derivados de piperidina con elevado rendimiento y diastereoselectividad.¹⁰¹ En 2012 Waldmann y colaboradores estudiaron la versión enantioselectiva de este proceso.¹⁰² Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar CuBF₄/Fesulphos (**L13**) como sistema catalítico. Debido a la baja estabilidad de los aductos se llevó a cabo una posterior reacción de Diels-Alder

101. B. -C. Hong, A. K. Gupta, M. -F. Wu, J. -H. Liao, G. -H. Lee, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1689.

102. M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9512.

con *N*-metilmaleimida. La cicloadición [4+2] proporcionó como único producto de la reacción el aducto *endo*. El alcance estructural de la secuencia [6+3]/[4+2], que se lleva a cabo en un único paso de reacción, resultó ser muy general tanto en la sustitución en el iminoéster como en el fulveno y es compatible con varios dipolarófilos (Esquema 1.41, A).

Simultáneamente, Wang y colaboradores¹⁰³ describieron una cicloadición similar catalizada en este caso por el sistema catalítico Cu^I/TF-Biphamphos (**L17**) (Esquema 1.41, B). La reacción fue *exo*-selectiva dando lugar a la piperidinas de configuración *trans*. Posteriormente, Waldmann y colaboradores¹⁰⁴ describieron otra versión *exo*-selectiva utilizando como ligando Difluorophos (**L39**) (Esquema 1.41, A).



Esquema 1.41

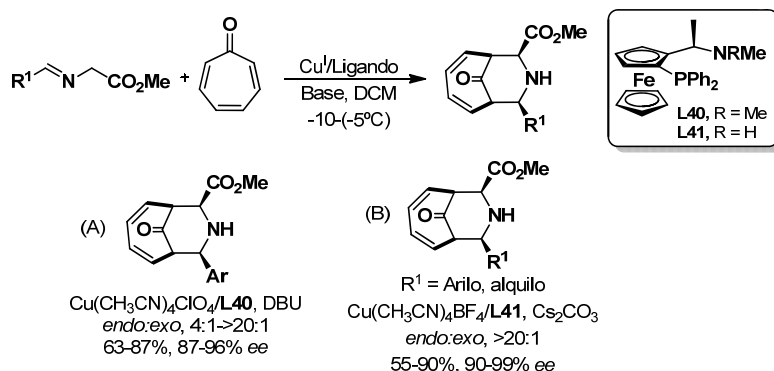
Aunque los derivados de tropona han sido muy empleados en cicloadiciones de alto orden¹⁰⁵ su utilización como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar apenas ha sido explorada. Recientemente, se ha descrito la primera cicloadición [6+3] entre troponas e iluros de azometino. El sistema catalítico CuClO₄/L40 proporcionó las piperidinas correspondientes con elevada diastereo- y

103. a) Z. -L. He, H. -L. Teng, C. -J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2934. b) H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Synlett* **2014**, 25, 461.

104. M. Potowski, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7800.

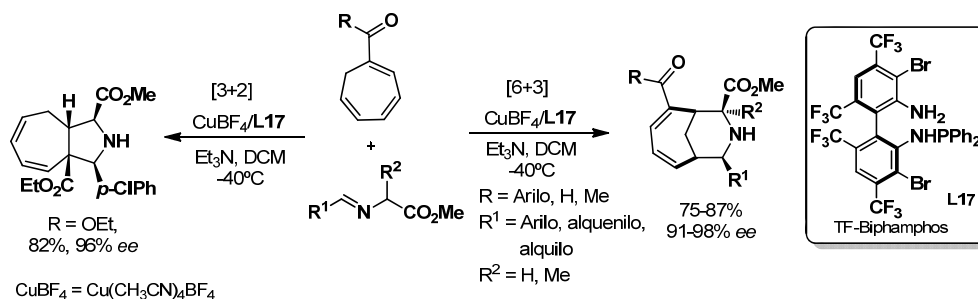
105. Para revisiones bibliográficas recientes, véase: V. Nair, K. G. Abhilash, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, 13, 173.

enantioselectividad (Esquema 1.42, A).¹⁰⁶ Paralelamente, el grupo de Wang describió la misma cicloadición utilizando CuBF_4 y el ligando *N*-monosustituido **L41**. En este caso, los iminoésteres alifáticos menos reactivos proporcionaron excelentes resultados en presencia de Cs_2CO_3 (Esquema 1.42, B).¹⁰⁷



Esquema 1.42

Muy recientemente, Wang y colaboradores describieron la cicloadición entre trienos cíclicos conjugados no aromáticos y α -iminoésteres.¹⁰⁸ Dependiendo del grupo activante (éster o cetona) se obtuvo únicamente el producto de cicloadición [6+3] o [3+2]. La utilización de $\text{CuBF}_4/\text{L17}$ como sistema catalítico dio lugar a las pirrolidinas o piperidinas con excelentes enantioselectividades (Esquema 1.43).



Esquema 1.43

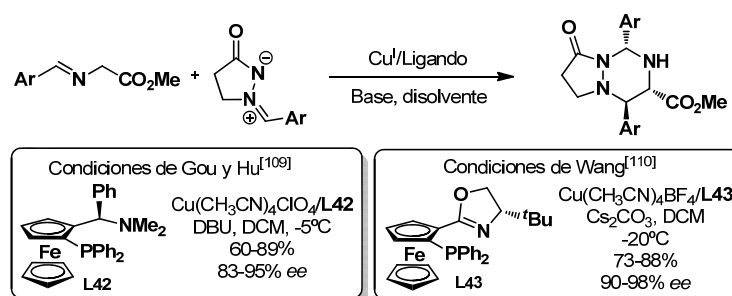
106. H. Liu, Y. Wu, Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, W. Yang, H. Jiang, C. Jing, H. Yu, B. Wang, Y. Xiao, H. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625.

107. H. -L. Teng, L. Yao, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4075.

108. Q. -H. Li, L. Wei, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8685.

1.4.2. Cicloadición [3+3]

El potencial sintético de las reacciones de cicloadición entre dos dipolos diferentes ha sido recientemente demostrado por varios grupos de investigación, incluyendo ejemplos en catálisis asimétrica.¹⁰⁹ En el caso de los iluros de azometino, el primer precedente fue descrito por Guo, Hu y colaboradores.¹¹⁰ En concreto, describieron la reacción catalítica asimétrica [3+3] entre iminas de azometino e iluros de azometino. En presencia de Cu^I y de ligando ferrocénico **L42** se obtuvieron los correspondientes heterociclos con elevada enantioselectividad. Este proceso constituye un método muy práctico para la preparación enantioselectiva de estructuras de 3-carboxilato-8-oxohexahidro-6*H*-pirazolo[1,2-*a*]-triazinas, las cuales se encuentran en diferentes moléculas biológicamente activas. Simultáneamente, Wang y colaboradores describieron un procedimiento similar utilizando Cu^I/Phosferrox (**L43**) en presencia de Cs₂CO₃ como base (Esquema 1.44).¹¹¹



Esquema 1.44

1.5 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN EN EL DIPOLO

Como se ha podido apreciar en los ejemplos descritos en el apartado anterior, los α -iminoésteres derivados de la glicina son los precursores de dipolo más comunes en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. La limitación intrínseca de este tipo de dipolos es que siempre dan lugar a pirrolidinas con un

109. a) R. Na, C. Jing, Q. Xu, H. Jiang, X. Wu, J. Shi, J. Zhong, M. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, H. Guo, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13337. b) C. Jing, R. Na, B. Wang, H. Liu, L. Zhang, J. Liu, M. Wang, J. Zhong, O. Kwon, H. Guo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1023.

110. H. Guo, H. Liu, F. -L. Zhu, R. Na, H. Jiang, Y. Wu, L. Zhang, Z. Li, H. Yu, B. Wang, Y. Xiao, X. -P. Hu, M. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12641.

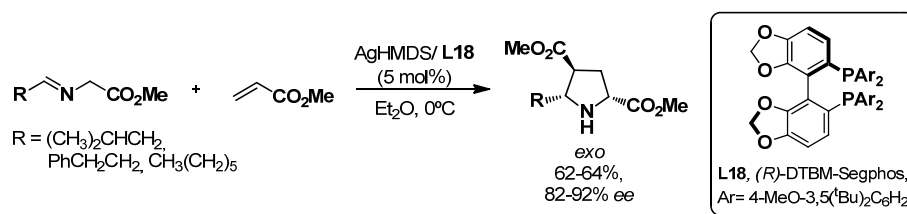
111. M. -C. Tong, X. Chen, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12377.

éster en posición C-2. La participación de otros precursores de iluros de azometino en catálisis asimétrica se ha empezado a estudiar en los últimos años.

1.5.1. α -iminoésteres alquílicos

A pesar del gran avance que se ha producido en los últimos años, aún existen limitaciones en lo que respecta a la utilización de iminoésteres en la cicloadición [3+2]. En particular, la reacción está limitada generalmente a los iminoésteres más estables derivados de aldehídos no enolizables (principalmente aldehídos aromáticos y α,β -insaturados). En consecuencia, los ejemplos que utilizan bases de Schiff derivadas de aldehídos alifáticos no ramificados han sido escasos.^{112,32g}

En 2011 el grupo de Kobayashi^{40w} describió que la combinación de AgHMDS y DTBM-Segphos (**L18**) catalizaba de manera muy eficiente la reacción entre iminoésteres alquílicos y acrilato de metilo (Esquema 1.45).



Esquema 1.45

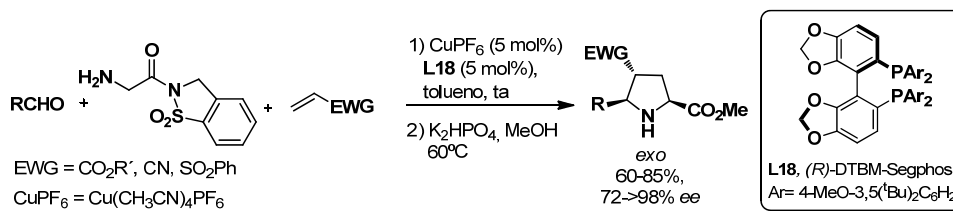
Más recientemente, Garner y colaboradores han publicado un procedimiento basado en la utilización de glicilsultamas como precursores de iluros de azometino.¹¹³ El grupo sultama activa la posición α de la base de Schiff haciendo posible la generación *in situ* de iluros de azometino derivados de aldehídos enolizables. Utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /DTBM-Segphos (**L18**) y en ausencia de una base externa se obtuvieron las 5-alquilpirrolidinas con elevados rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.46).

112. a) C. Alemparte, G. Blay, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4569. b) S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7179.

32. g) X. -H. Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819.

40. w) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893.

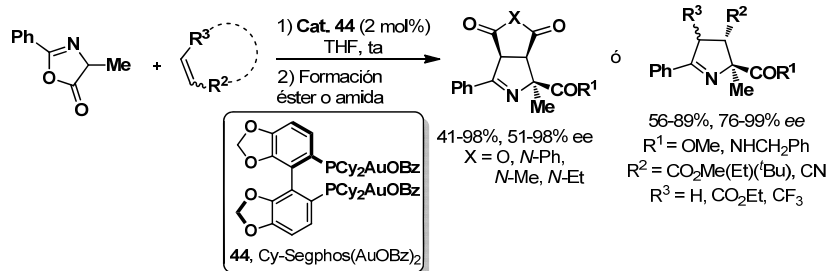
113. a) P. Garner, L. Weerasinghe, W. Youngs, B. Wright, D. Wilson, D. Jacobs, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1326. b) R. Joseph, C. Murray, P. Garner, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1550.



Esquema 1.46

1.5.2. Iluros de azometino cíclicos

Las azalactonas o Münchonas han sido utilizadas a lo largo de los años como precursores de iluros de azometino en diferentes transformaciones.^{114, 115} En 2007, Toste y colaboradores describieron el primer método catalítico asimétrico utilizando azalactonas (münchonas) como iluros de azometino.^{115a,b} En presencia del sistema catalítico Cy-Segphos/(AuOBz)₂ se obtuvieron las Δ¹-pirrolinas con excelentes diastereo- y enantioselectividades. La reacción presenta una gran generalidad estructural siendo compatible con la utilización de numerosos dipolarófilos (maleimidas, ácidos maleicos, acrilatos, fumaratos, maleatos y dipolarófilos trifluorometilados) (Esquema 1.47).

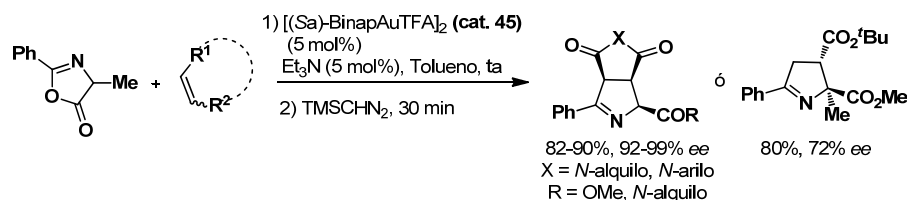


Esquema 1.47

114. En el Capítulo 3 se describe un breve resumen de la utilización de alquilazalactonas en síntesis orgánica.

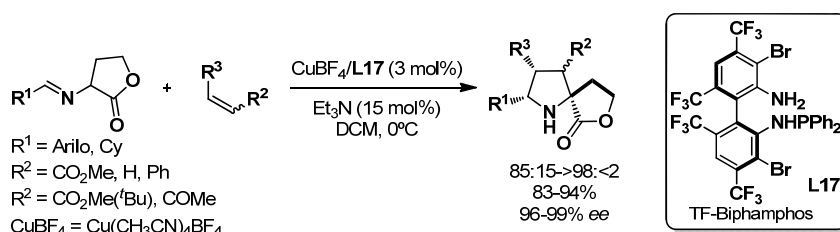
115. Para ejemplos en cicloadición 1,3-dipolar, véase: a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 23, 62. d) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2422. e) Ref. 30l: C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.03.013>). Cicloadición 1,3-dipolar no asimétrica: f) S. Peddibhotla J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12776. g) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5672. Versiones organocatalíticas: h) W. Sun, G. Zhu, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8633. i) J. Marco-Martínez, S. Reboredo, M. Izquierdo, V. Marcos, J. L. López, S. Filippone, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2897.

Recientemente, Nájera y colaboradores,^{115c,e} han descrito esta misma transformación utilizando el complejo de oro BinapAuTFA, y maleimidas o acrilatos como dipolarófilos (72-99% ee) (Esquema 1.48).



Esquema 1.48

Grigg describió en 2006 la síntesis de pirrolidinas espirocíclicas por reacción 1,3-dipolar entre iminoésteres preparados a partir de la lactona derivada de la homoserina con olefinas activadas.¹¹⁶ Sin embargo, no fue hasta 2012 cuando el grupo de Wang describió la variante catalítica asimétrica de esta reacción utilizando Cu^I/TF-Biphamphos (**L17**) como catalizador.¹¹⁷ La reacción tuvo lugar con elevada diastereo- y enantioselectividad para una amplia variedad de dipolarófilos (maletatos, fumaratos, acrilatos o chalconas) (Esquema 1.49).



Esquema 1.49

En 2013, Reisman y colaboradores describieron un procedimiento muy eficaz para la síntesis de pirrolizidinas *via* doble cicloadición 1,3-dipolar.¹¹⁸ La reacción entre el primer iminoéster y el acrilato de *terc*-butilo se llevó a cabo bajo las condiciones anteriormente optimizadas por Schreiber (Ag^I/Quinap),^{40a} dando lugar a la pirrolidina intermedia con elevado rendimiento y enantioselectividad. La

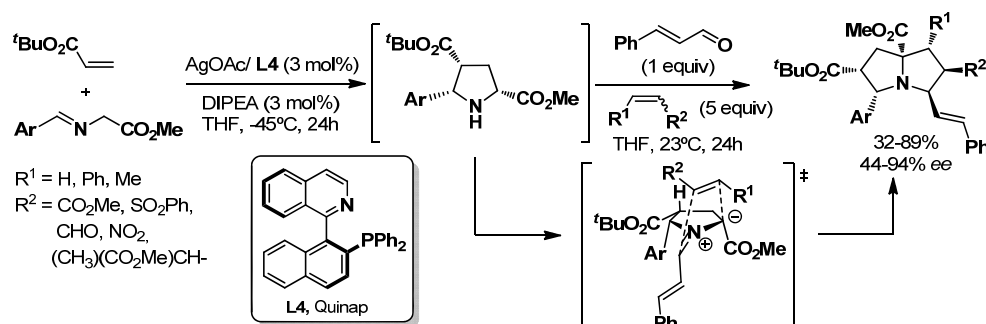
116. a) R. Grigg, M. A. B. Sarker, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10332. b) R. Grigg, C. Kilner, M. A. B. Sarker, C. O. Cierva, H. Ali Dondas, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8974.

117. T. -L. Liu, Z. -L. He, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8042.

118. A. D. Lim, J. A. Codelli, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 650.

40. a) C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174.

formación de la pirrolizidina tiene lugar mediante una segunda reacción de cicloadición entre el iluro de azometino formado por la adición de cinnamaldehído (1 equiv) y un segundo dipolarófilo (5 equiv).¹¹⁹ La reacción fue muy general permitiendo la obtención de una amplia variedad de pirrolizidinas con excelentes enantioselectividades (Esquema 1.50). Sin embargo, la formación del iluro de azometino necesario para la segunda cicloadición únicamente fue posible a partir de aldehídos α,β -insaturados. La selectividad de la segunda cicloadición viene controlada por los centros estereogénicos generados en la primera cicloadición, por lo que no es necesaria la adición de un ligando quiral.

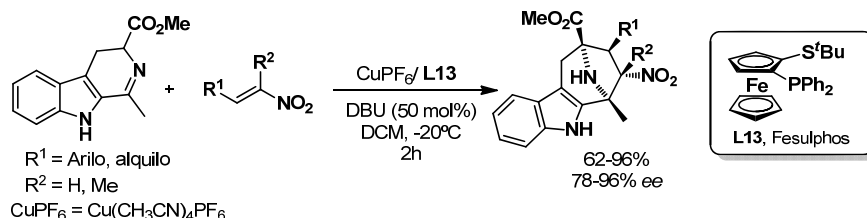


Esquema 1.50

Otra de las limitaciones de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica es la baja reactividad que presentan los iluros de azometino derivados de cetonas.^{120,31b, 40f, 40n, 40o, 41, 65, 112^b} Recientemente, el grupo de Waldmann¹²¹ ha

119. La segunda cicloadición tiene lugar a temperatura ambiente sin necesidad de utilizar ningún catalizador.
120. a) T. Lakhli, A. Sedqui, T. Fathi, E. B. Laude, J. -F. Robert, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1417. b) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, V. A. Khlebnikov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 507. c) S. Hanessian, M. Bayrakdarian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 967. d) M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1647. e) S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 807. f) Y. Cheng, Y. -N. Liu, J. Ye, L. He, T. -R. Kang, Q. -Z. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6775.
31. b) C. -J. Whang, G. Liang, Z. Y. Zue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17250.
40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. n) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587. o) B. Martín-Matute, S. I. Pereira, E. Peña-Cabrera, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1714;
41. T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13321.
65. M. Hutka, T. Tsubogo, S. Kobayahi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1561.
112. b) S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7179.
121. R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12892; *Angew. Chem.* **2013**, 49, 13130.

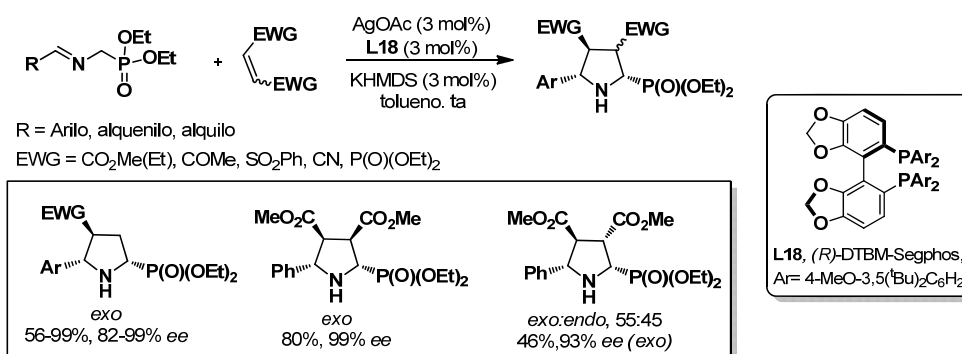
descrito el primer ejemplo catalítico asimétrico de la reacción entre iluros de azometino cíclicos 1,3-fusionados y nitroestirenos. La reacción catalizada por Cu^I/Fesulphos (**L13**) tuvo lugar con excelentes *exo*-selectividades y enantioselectividades (Esquema 1.51). Cabe destacar que la reacción es compatible con la utilización de nitroalquenos α,β -disustituidos. Los aductos obtenidos mostraron actividad como inhibidores de la señalización Hedgehog.



Esquema 1.51

1.5.3. α -iminofosfonatos

Kobayashi y colaboradores describieron en 2010 el primer ejemplo de utilización de α -iminofosfonatos como precursores de iluros de azometino en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica.¹²² Este proceso se basa en la utilización de un complejo quiral de plata, formado a partir de AgOTf, KHMDS y el ligando DTBM-Segphos (**L18**). Bajo estas condiciones la reacción transcurre con excelentes rendimientos, diastereo- y enantioselectividades para una amplia variedad de dipolarófilos (alquenos α,β -insaturados como ésteres, amidas, cetonas, sulfonas y fosfonatos) (Esquema 1.52).

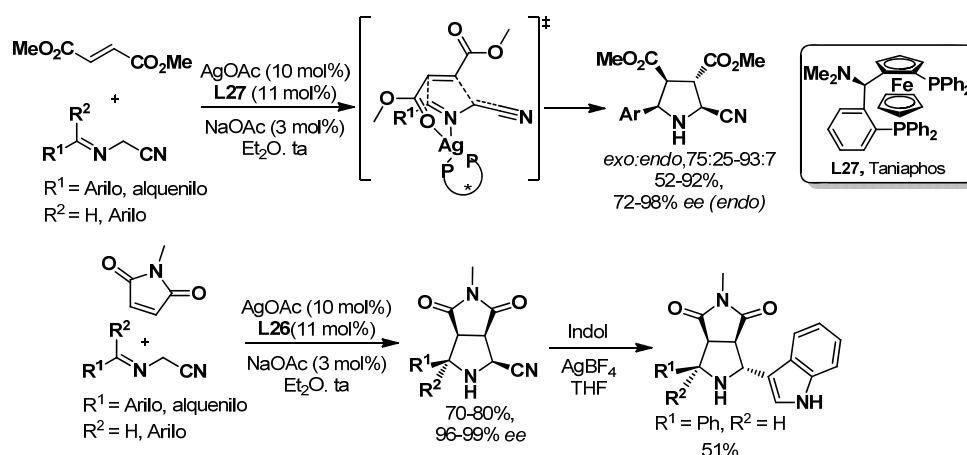


Esquema 1.52

122. Y. Yamashita, X. -X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

1.5.4. α -iminonitrilos

Nuestro grupo de investigación describió en 2010 un protocolo para la reacción entre α -iminonitrilos y alquenos activados.¹²³ En presencia de AgOAc/Taniaphos (**L27**) la reacción con el fumarato de metilo y la *N*-metilmaleimida proporcionó 2-cianopirrolidinas con buenas *endo* selectividades y enantioselectividades.¹²⁴ Estudios de difracción de rayos X y cálculos teóricos DFT sugirieron que la coordinación entre el complejo metálico y el iminonitrilo tiene lugar únicamente por el nitrógeno imínico, generándose un 1,3-dipolo de configuración *sin*. La aproximación del dipolarófilo por la cara menos impedida podría explicar la buena diastereo- y enantioselectividad del proceso. Esta metodología permitió la obtención de pirrolidinas diferentemente sustituidas en C-2 mediante sustitución nucleófila del grupo ciano (Esquema 1.53).



Esquema 1.53

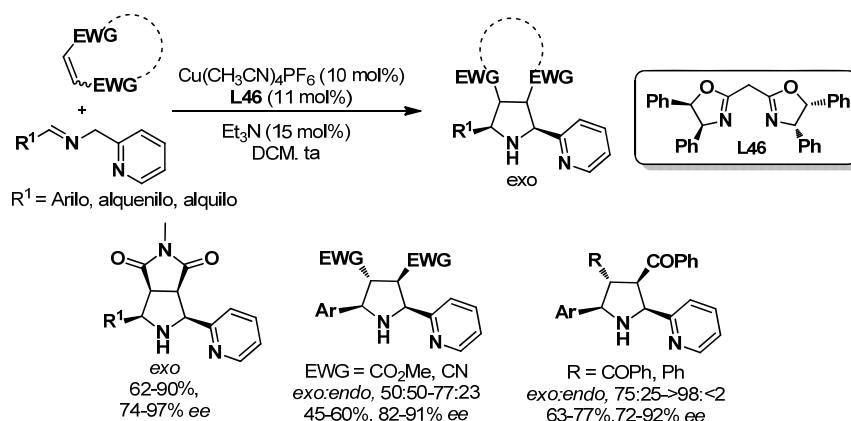
1.5.5. α -iminopiridinas

Igualmente en 2010, nuestro grupo describió la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre *N*-(2-piridilmetil)iminas y una variedad de olefinas activadas.¹²⁵ Empleando Cu(CH₃CN)₄PF₆ como sal metálica y el ligando bisoxazolina (**L46**) se obtuvieron elevadas enantioselectividades y *exo*-selectividades para una gran variedad de dipolarófilos (Esquema 1.54).

123. R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

124. Para la aplicación de esta metodología en la resolución dinámica de una mezcla de aldehídos, véase: L. Hu, O. Ramström, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3792.

125. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.



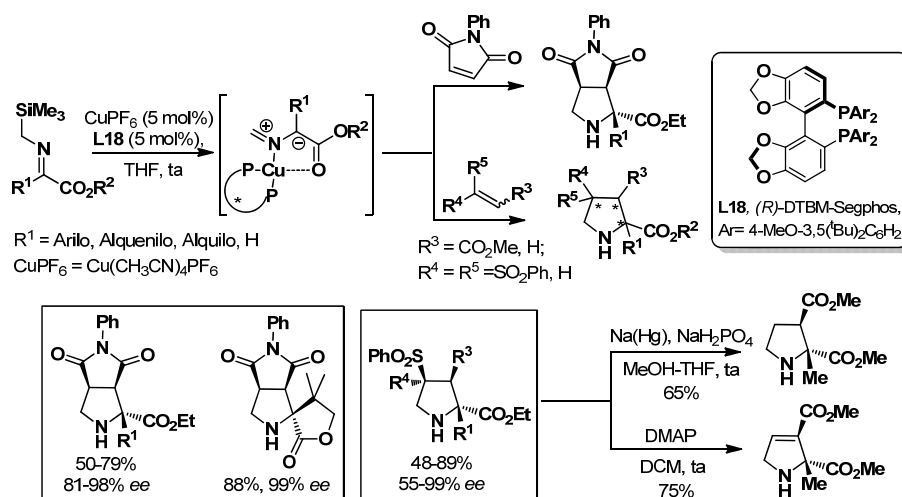
Esquema 1.54

1.5.6. α -sililiminas

Las α -sililiminas se han empleado tradicionalmente como precursores de iluros de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar, dando lugar a las pirrolidinas racémicas no sustituidas en la posición C-5.¹²⁶ Este patrón de sustitución no puede obtenerse utilizando los clásicos α -iminoésteres. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado la versión asimétrica de esta reacción.¹²⁷ La cicloadición entre α -sililiminas derivadas de cetoésteres con la *N*-fenilmaleimida catalizada por CuPF₆ y DTBM-Segphos (**L18**) proporcionó las pirrolidinas no sustituidas en C-5 y con un centro cuaternario en la posición C-2 con muy buenos rendimientos y enantioselectividades. De igual manera se obtuvieron excelentes resultados utilizando dipolarófilos sulfonilados. Estos aductos mediante posterior reacción de desulfonilación proporcionaron los correspondientes derivados de prolina (Esquema 1.55). La presencia de un grupo coordinante (grupo carbonilo) en la α -sililimina mejoró la reactividad y enantioselectividad del proceso debido a la formación de un metalodipolo de 5 miembros, que favorece la inducción asimétrica de la reacción.

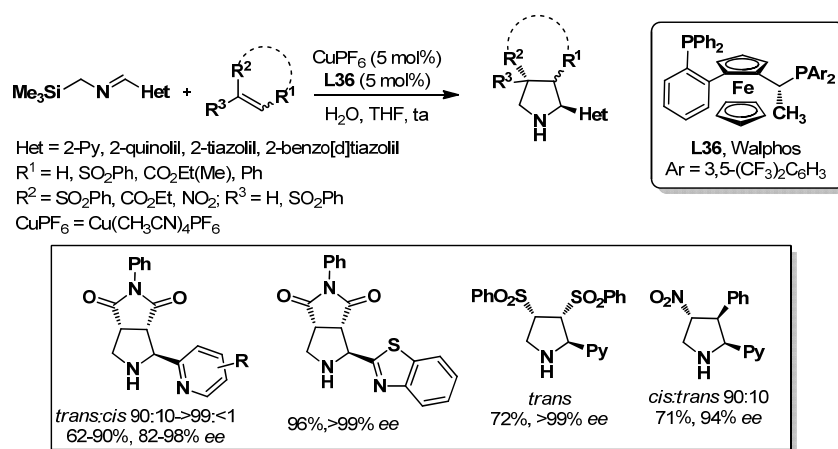
126. a) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537. b) M. Komatsu, H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3505.

127. J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8854.



Esquema 1.55

Muy recientemente esta estrategia se extendió a la cicloadición con 2-heteroaryl-sililiminas. La reacción en presencia de Cu /Walphos (**L36**) proporcionó los aductos con elevadas selectividades con una gran variedad de dipolarófilos.^{128,129} El uso de agua como aditivo mejoró significativamente la reactividad de la reacción, posiblemente por acelerar la etapa de desililación en la formación del metalodipolo. Cabe destacar que el método es compatible con diferentes grupos heteroarilos (Esquema 1.56).



Esquema 1.56

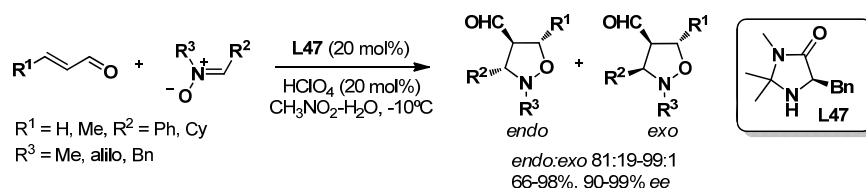
128. A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

129. Este antecedente se recoge con más detalle en el Anexo I de esta Tesis Doctoral.

1.6 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ORGANOCATALÍTICA DE ILUROS DE AZOMETINO

Paralelamente al desarrollo de catalizadores de naturaleza organometálica, en la última década se han desarrollado varias versiones catalíticas asimétricas de este proceso en ausencia de metal.¹³⁰ En el año 2000 MacMillan definió la organocatálisis como la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.¹³¹ Los organocatalizadores tienen dos funciones: por un lado se encargan de activar el nucleófilo o el electrófilo de la reacción (o ambos) y por otro lado son los responsables de inducir la enantioselectividad del proceso. El organocatalizador puede activar el sustrato uniéndose de forma covalente (mediante carbenos o aminocatálisis)¹³² o no covalente (mediante formación de enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas).¹³³

El primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar organocatalítica fue descrito en el año 2000 por el grupo de MacMillan.¹³⁴ La reacción entre nitronas y aldehídos α,β -insaturados activados en presencia de la amina quiral **L47** dio lugar a los aductos deseados con buenas enantioselectividades (Esquema 1.57).



Esquema 1.57

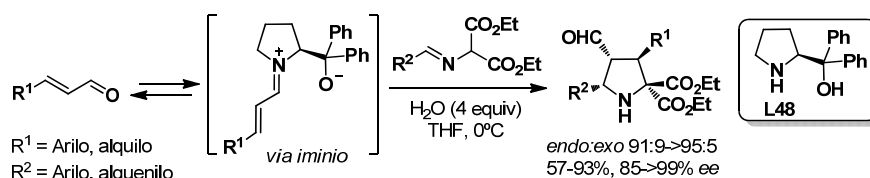
130. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) A. Berkessel, H. Groger, *Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. d) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189. e) C. Gromndal, J. Mattiew, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. f) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. g) B. List, *Asymmetric Organocatalysis*; Springer: Heidelberg, **2010**. h) A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. i) B. List, *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*; Thieme: Stuttgart, **2012**.
131. a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.
132. La aminocatálisis emplea aminas primarias o secundarias, habiendo 5 tipos posibles de activación: vía iminio, enamina, dienamina, trienamina y vía somo.
133. La activación por formación de enlaces de hidrógeno emplea derivados de tioureas y ácidos fosfóricos. En cambio la activación mediante interacciones iónicas utilizan bases quirales o catalizadores de transferencia de fase.
134. W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

En los últimos años se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de nuevas metodologías organocatalíticas para este tipo de reacciones, habiendo ampliado significativamente el rango de dipolos disponibles. A continuación se describen los ejemplos más representativos según el tipo de activación.

1.6.1. Activación mediante aminocatálisis

Uno de los requisitos fundamentales para este tipo de activación es la necesidad de poseer dos grupos atractores de electrones en el iluro de azometino para aumentar la acidez del hidrogeno en α . Por ello, prácticamente todos los ejemplos que utilizan esta aproximación están limitados al uso de α -iminomalonatos.

La primera cicloadición 1,3-dipolar organocatalítica con iluros de azometino fue descrita por el grupo de Vicario en 2007.^{32a,135} La reacción de las iminas derivadas del dietilamino malonato con aldehídos α,β -insaturados en presencia de α,α -difenil prolinol condujeron a las correspondientes pirrolidinas con elevado enantiocontrol (Esquema 1.58).



Esquema 1.58

Esta metodología ha sido empleada posteriormente por numeroso grupos variando tanto la estructura del iluro de azometino como de la olefina utilizada.¹³⁶

Los grupos de Cordova¹³⁷ (Esquema 1.59, A) y Vicario¹³⁸ (Esquema 1.59, B) describieron en 2011 los primeros ejemplos de utilización de dipolos con dos grupos activantes diferentes. Así, la reacción entre iluros de azometino derivados de α -ciano-iminoésteres y aldehídos α,β -insaturados, catalizadas por derivados de

32. a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5168.

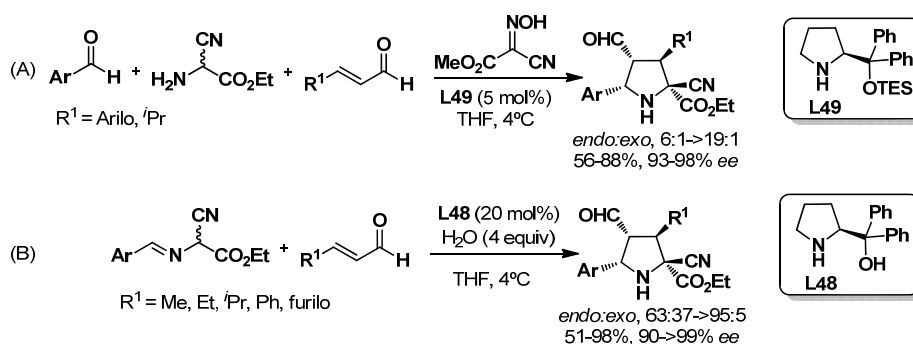
135. A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, J. I. Martínez, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2238.

136. a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 659. b) M. -X. Xue, X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Synlett* **2008**, 5, 691. b) X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2418.

137. S. Lin, L. Deiana, G. -L. Zhao, J. Sun, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7624.

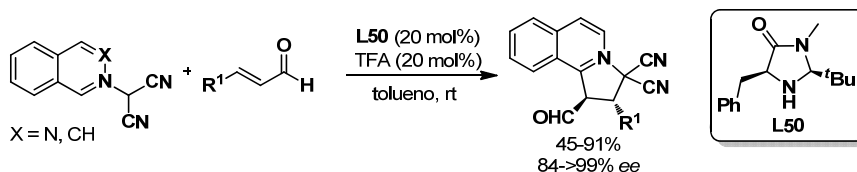
138. S. Reboredo, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3307.

prolina (**L48** y **L49**), dieron lugar a pirrolidinas con un estereocentro cuaternario en C-2 con elevadas enantioselectividades.



Esquema 1.59

Más tarde, esta metodología se extendió a iluros derivados de isoquinolina y ftalicina. La cicloadición de estos iluros con aldehídos α,β -insaturados catalizada por la imidazolina **L50** dio lugar a las pirrolidinas con elevada diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.60).¹³⁹

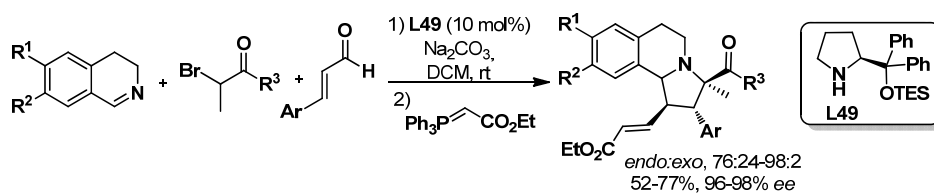


Esquema 1.60

Más recientemente, Jørgensen y colaboradores han descrito la reacción entre iluros generados *in situ* a partir de la 3,4-dihidroisoquinolina y α -bromoésteres (o bromocetonas) con aldehídos α,β -insaturados.¹⁴⁰ La reacción catalizada por el difenilprolinol **L49** resultó altamente enantioselectiva para una gran variedad de aldehídos, iminas y bromoderivados. Para aumentar su estabilidad, los aductos se transformaron *in situ* en los ésteres α,β -insaturados mediante olefinación de Wittig (Esquema 1.61).

139. N. Fernández, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12313.

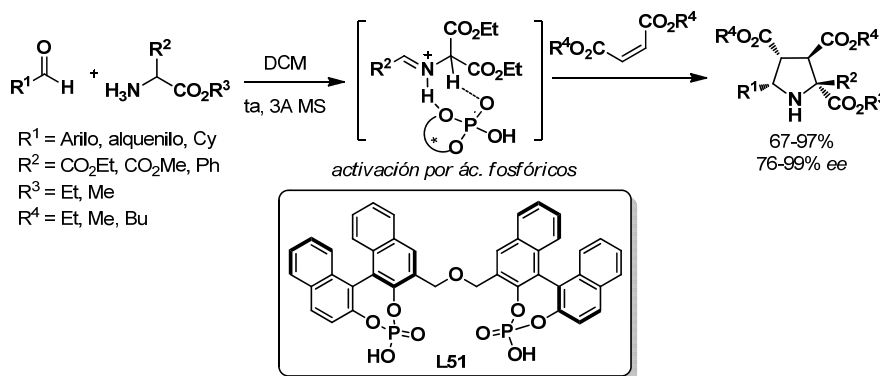
140. A. Fraile, D. M. S. Schietroma, A. Albrecht, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2773.



Esquema 1.61

1.6.2. Catálisis mediante ácidos de Brønsted quirales

En el año 2008 el grupo de Gong^{32c, 141} describió la primera cicloadición 1,3-dipolar multicomponente, catalizada por un ácido fosfórico derivado del Binol. La reacción entre el iluro de azometino, generado *in situ*, y olefinas activadas dio lugar a las pirrolidinas deseadas con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 1.62). El control de la estereoselectividad del proceso viene dado por la activación del dipolo por el ácido de Brønsted quiral.



Esquema 1.62

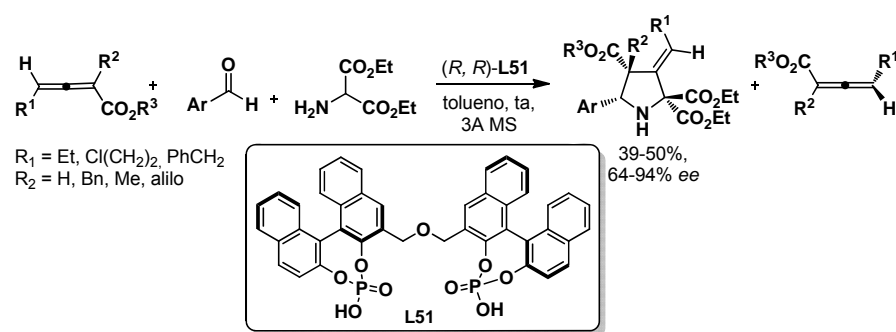
Esta metodología se aplicó posteriormente a alenos pobres en electrones. La reacción de alenoatos con iluros de azometino catalizada por el ácido fosfórico **L51** dio lugar a las metilénpirrolidinas con elevada enantioselectividad.^{32h} Este protocolo se aplicó igualmente a la resolución cinética de alenoatos racémicos (Esquema 1.63).³²ⁱ

32. c) X. -H. Chen, W. -Q. Zhang, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652.

141. J. Yu, F. Shi, L. -Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1156.

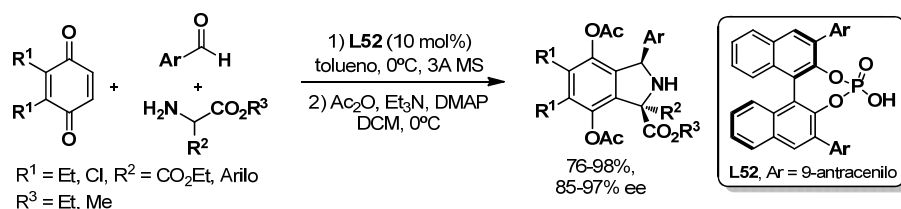
32. h) J. Yu, L. He, X. -H. Chen, J. Song, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4946.

32. i) J. Yu, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4050.



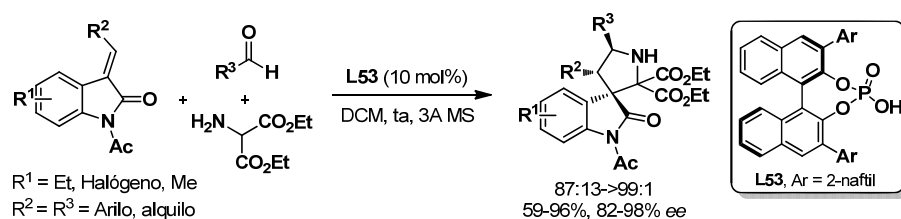
Esquema 1.63

La cicloadición 1,3-dipolar entre quinonas e iluros de azometino catalizada por el ácido fosfórico quiral **L52** proporcionó con gran eficiencia derivados de isoindolina.¹⁴² El proceso de cicloadición y posterior isomerización transcurrió con elevada enantioselectividad (Esquema 1.64).



Esquema 1.64

Este mismo grupo describió también la reacción entre iluros de azometino y alquiliden-oxoindoles en presencia del ácido fosfórico **L53**.³² Sorprendentemente, la reacción tiene lugar con la regioselectividad opuesta a la esperada (Esquema 1.65).

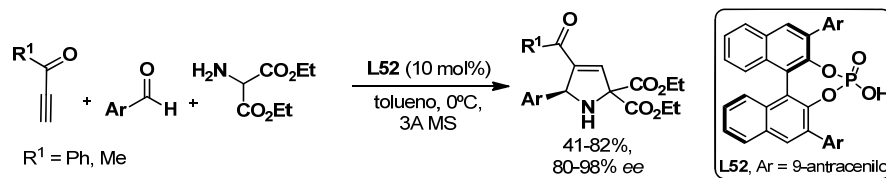


Esquema 1.65

142. C. Wang, X. -H. Chen, S. -M. Zhou, L. -Z. Gong, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1275.

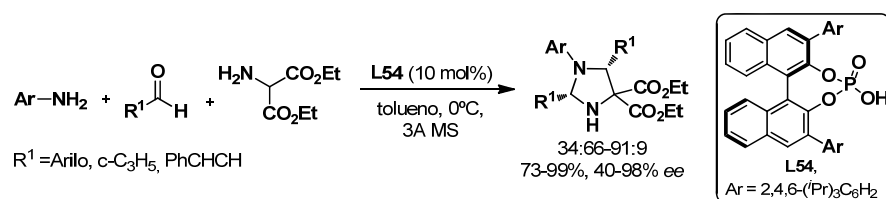
32. g) X. -H. Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819.

Hasta el presente no se ha descrito ningún ejemplo de cicloadición asimétrica entre iluros de azometino y alquinos activados catalizada por metales, pero sí existen en el caso de la organocatálisis. Así, la reacción catalizada por el ácido fosfórico **L52** proporcionó los 2,5-dihidropirroles con elevada inducción asimétrica (Esquema 1.66).¹⁴³



Esquema 1.66

Las *N*-ariliminas también pueden utilizarse como dipolarófilos en esta transformación. La reacción de cicloadición entre iluros de azometino y ariliminas en presencia del ácido fosfórico **L54** condujo a imidazolidinas quirales con modestas o buenas selectividades dependiendo de la sustitución existente (Esquema 1.67).¹⁴⁴



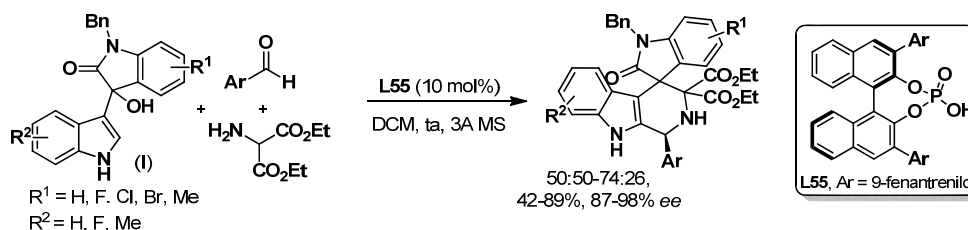
Esquema 1.67

Recientemente, Shi y colaboradores han descrito el primer ejemplo de cicloadición [3+3] organocatalítica. La reacción entre el indol (**I**) e iluros de azometino catalizada por el ácido fosfórico **L55**¹⁴⁵ dio lugar a una variedad de espiropiridoindoles con moderadas diastereoselectividades y elevadas enantioselectividades (Esquema 1.68).

143. F. Shi, S. -W. Luo, Z. -L. Tao, L. He, J. Yu, S. -J. Tu, L. -Z. Gong, *Org Lett.* **2011**, *13*, 4680.

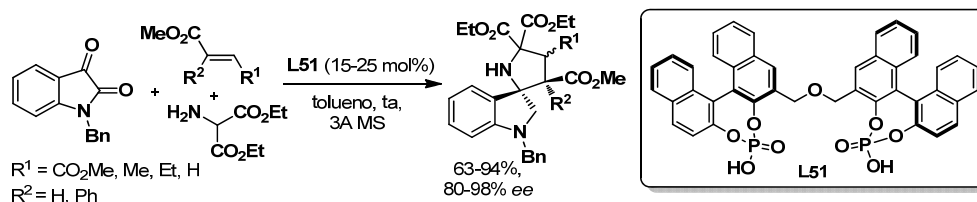
144. W. -J. Liu, X. -H. Chen, L. -Z. Gong, *Org Lett.* **2008**, *10*, 5357.

145. F. Shi, R. -Y. Zhu, W. Dai, C. -S. Wang, S. -J. Tu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2597



Esquema 1.68

El uso de iluros de azometino basados en la isatina ha sido descrito recientemente por el grupo de Gong.¹⁴⁶ La reacción entre estos iluros de azometino generados *in situ* y una gran variedad de alquenos activados (maleatos, fumaratos, fenilacrilatos e incluso alquinos activados), utilizando **L51** como organocatalizador, dio lugar a espiropirrolidinas con excelentes estereo- y enantioselectividades (Esquema 1.69).¹⁴⁷



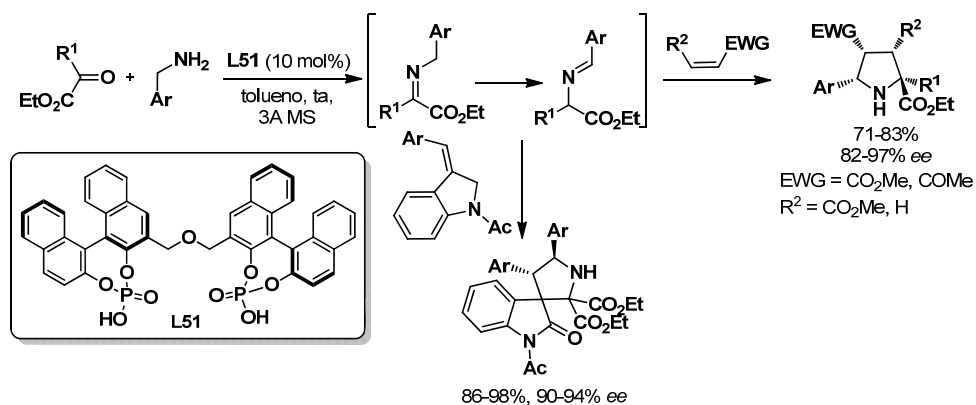
Esquema 1.69

Igualmente, Gong y colaboradores¹⁴⁸ demostraron que los iluros de azometino pueden formarse a partir de cetoésteres y bencilaminas. Se obtuvieron buenos resultados en las reacciones catalizadas por el diácido fosfórico **L51** (Esquema 1.70).

146. F. Shi, Z. -L. Tao, S. -W. Luo, S. -J. Tu, L. -Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6885.

147. F. Shi, R. -Y. Zhu, X. Liang, S. -J. Tu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2447.

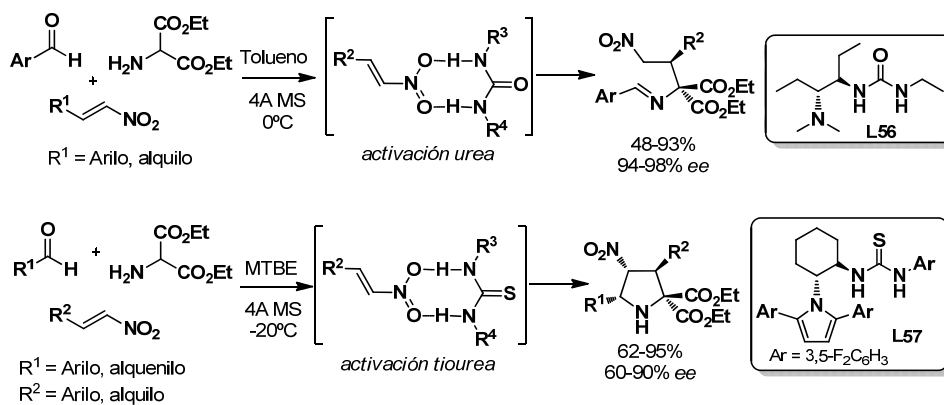
148. C. Guo, J. Song, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2676.



Esquema 1.70

1.6.3. Activación con ureas

De forma independiente los grupos de Gong¹⁴⁹ y Chen^{32e} describieron la cicloadición entre iluros de azometino y nitroalquenos catalizada por tioureas. Cuando se utilizó la urea **L56** se obtuvo el producto de adición 1,4. En cambio al emplear la tiourea **L57** se obtuvo el aducto pirrolidínico (Esquema 1.71).



Esquema 1.71

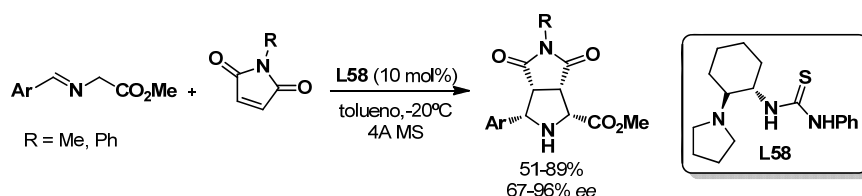
El grupo de Wang¹⁵⁰ describió en 2011 una nueva versión de la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y maleimidas. Utilizando como organocatalizador una tiourea terciaria bifuncionalizada (**L58**) se obtuvo una

149. M. -X. Xue, X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Synlett*, **2008**, 691.

32. e) Y. -K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9873.

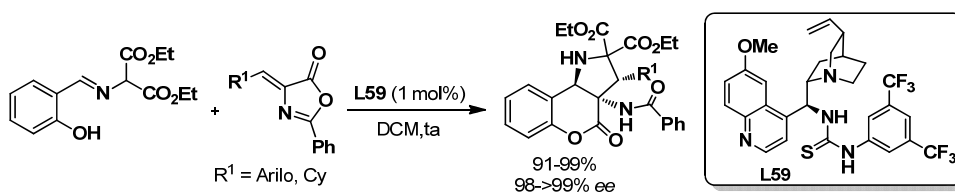
150. J. -F. Bai, L. -L. Wang, L. Peng, Y. -L. Guo, J. -N. Ming, F. -Y. Wang, X. -Y. Xu, L. -X. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4472.

elevada diastereoselectividad y enantioselectividad. Cabe destacar, que hasta donde nosotros conocemos, éste es el primer ejemplo organocatalítico descrito en la bibliografía donde no es necesaria la presencia de dos grupos electrón-atractores en el iminoéster (Esquema 1.72).



Esquema 1.72

Recientemente, se ha descrito el primer ejemplo organocatalítico de cicloadición 1,3-dipolar utilizando azalactonas.¹⁵¹ La reacción entre 2-hidroxialdiminas y alquiliden azalactonas catalizada por la urea **L59** dio lugar directamente a derivados de cromenos con excelente enantiocontrol (Esquema 1.73).

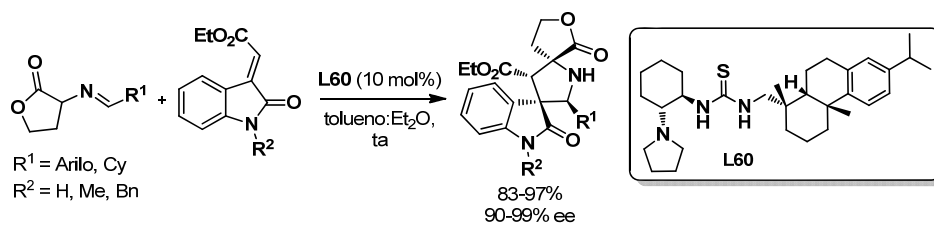


Esquema 1.73

Por último, Wang y colaboradores¹⁵² estudiaron la reacción entre iminoésteres preparados a partir de la lactona derivada de la homoserina y metilenindolinona. Se obtuvieron los espiroproductos correspondientes con 4 estereocentros contiguos con excelente control estereoquímico en presencia del catalizador **L60** (Esquema 1.74).

151. L. Tian, G. -Q. Xu, Y. -H. Li, Y. -M. Liang, P. -F. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2428.

152. L. Wang, X. -M. Shi, W. -P. Dong, L. -P. Zhu, R. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3458.



Esquema 1.74

Capítulo 2

***α -Iminoamidas como precursores de iluros
de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar
catalítica asimétrica***

2.1 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE 2-AMIDOPIRROLIDINAS

Las 2-amidopirrolidinas son estructuras presentes en numerosos compuestos naturales y sintéticos que muestran interesantes propiedades biológicas.¹⁵³ Durante los últimos años, se ha encontrado que estos compuestos presentan actividad antitumoral, antibacteriana o como agonistas o antagonistas de diferentes receptores del sistema nervioso central y periférico (controlando por ejemplo sensores neuronales, canales iónicos y transmisión del dolor).

Lee describió en el año 2001 una familia de potentes inhibidores no peptídicos, selectivos de las Caspasas 3 y 7, que constituyen un tipo de proteínas del grupo de las cisteín-proteasas, que son mediadoras esenciales en los procesos de apoptosis (muerte celular programada) (Figura 2.1).¹⁵⁴

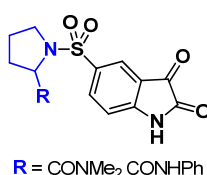


Figura 2.1. Inhibidores de las Caspasas 3 y 7.

El mismo año, el grupo de Jackson¹⁵⁵ preparó una librería de compuestos derivados de prolina y amidopirrolidinas con actividad antitumoral y antiinflamatoria (Figura 2.2). Estos productos presentan una buena actividad como inhibidores de TNF- α , proteína liberada por las células del sistema inmunitario que interviene en procesos de inflamación.

-
153. a) E. Ohler, E. Prantz, U. Schmidt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1978**, *111*, 1058. b) M. Amedjkouh, P. Ahlberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2229. c) S. J. Davies, A. P. Ayscough, R. P. Beckett, J. M. Clements, S. Doel, L. M. Pratt, Z. M. Spavold, S. W. Thomas, M. Whittaker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2715. d) K. M. Meyers, N. Kim, J. L. Méndez-Andino, X. E. Hu, R. N. Mumin, S. R. Klopfenstein, J. A. Wos, M. C. Mitchell, J. L. Paris, D. C. Ackley, J. K. Holbert, S. W. Mittelstadt, O. Reizes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 814. e) C. I. Diakos, M. Zhang, P. J. Beale, R. R. Fenton, T. W. Hambley, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2807. f) M. Seop Kim, H. C. Ryu, D. W. Kang, S. -H. Cho, S. Seo, Y. S. Park, M. -Y. Kim, E. J. Kwak, Y. S. Kim, R. S. Bhondwe, H. S. Kim, S. -g. Park, K. Son, S. Choi, I. A. DeAndrea-Lazarus, L. V. Pearce, P. M. Blumberg, R. Frank, G. Bahrenberg, H. Stockhausen, B. Y. Kogel, K. Schiene, T. Christoph, J. Lee, *J. Med. Chem. Lett.* **2012**, *55*, 8392.
154. D. Lee, S. A. Long, J. H. Murray, J. L. Adams, M. E. Nuttall, D. P. Nadeau, K. Kikly, J. D. Winkler, C. -M. Sung, M. D. Ryan, M. A. Levy, P. M. Keller, W. E. DeWolf, Jr. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2015.
155. R. W. Jackson, J. C. Tabone, J. Jeffry Howbert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 205.

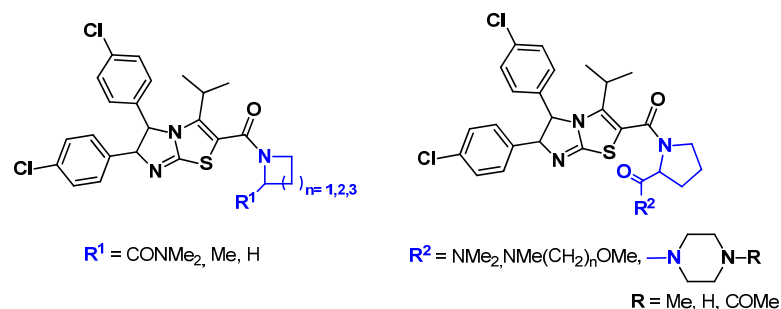


Figura 2.4. *Inhibidores p53-MDM2*

A pesar del gran interés que presenta este tipo de moléculas, los métodos descritos hasta la fecha para la preparación de dichas α -amidopirrolidinas se basan fundamentalmente en la formación de la amida a partir de derivados de prolina o sus ésteres correspondientes. Sin embargo, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula, la transformación selectiva del grupo ácido o éster a amida no es siempre posible. Por este motivo, el desarrollo de un método directo de síntesis asimétrica de 2-amidopirrolidinas a partir de sustratos aquirales sería de gran interés.

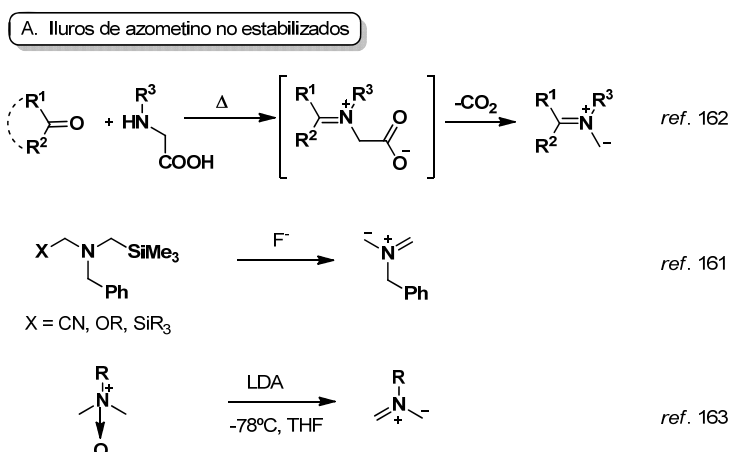
2.2 TIPOS DE ILUROS DE AZOMETINO

Como se ha descrito en la introducción de la presente Tesis Doctoral, la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados es uno de los procedimientos más eficaces para la preparación de pirrolidinas polisustituidas.^{158,21g,h, 23l, 30g,k, 31c}

La gran utilidad sintética de este proceso ha propiciado la aparición de un gran número de métodos para la preparación de iluros de azometino.^{159,36} Los iluros de azometino son especies intermedias inestables, por lo que se generan *in*

-
158. a) S. Kanemasa, Synlett **2002**, 1371. b) A. Padwa, Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products, **2003**. d) A. J. Burrell, I. Coldham, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 7, 312.
21. g) G. Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484. h) H. Pellisier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235.
23. l) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
30. g) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784. k) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434.
31. c) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272.
159. A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4313.
36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

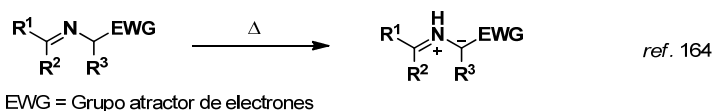
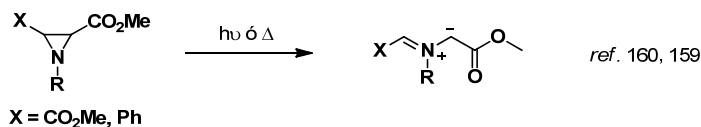
situ en la reacción. En general, los iluros de azometino se pueden clasificar en dos tipos: (a) no estabilizados (Esquema 2.1, A) y (b) estabilizados; donde estos últimos se pueden dividir a su vez en iluros de azometino estabilizados metalados y no metalados. Entre los métodos más utilizados para la formación de estos iluros destacan la apertura de aziridinas,^{160,159} la desililación de derivados de sililaminas,¹⁶¹ la condensación de aldehídos y cetonas con aminoácidos y posterior descarboxilación,¹⁶² la desprotonación de sales de iminio¹⁶³ y la utilización de iminoésteres como precursores, bien por 1,2-prototropía en condiciones térmicas¹⁶⁴ (técnicas de calor clásicas o de microondas¹⁵⁹), o bien por metalación de éstos en presencia de una base¹⁶⁵ (Esquema 2.1,B).



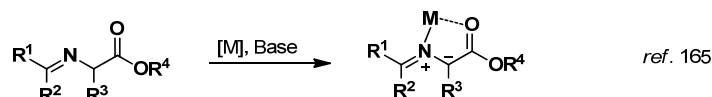
160. a) J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313. b) B. R. Henke, A. J. Kouklis, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7056.
159. A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4313.
161. a) A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235. b) C. W. G. Fishwick, A. D. Jonesa, M. B. Mitche, C. Szantay Jr., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5325. c) G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313. d) A. Padwa, Y. -Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 24, 3447. e) G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4861. f) S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7181.
162. a) G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2079. b) H. Arbill, R. Grigg, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4053. c) I. Coldham, S. Jana, L. Watsona, N. G. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1674. d) S. M. Rajesh, S. Perumal, J. C. Menendez, P. Yogeeswaric, D. Sriram, *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 626. e) E. M. Hussein, M. I. Abdel-Monem, *Arkivoc* **2011**, 85. f) P. D. Barman, D. Goyal, U. K. Daravath, I. Sanyal, S. B. Mandal, A. K. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3801.
163. a) J. A. Deyrup, W. A. Szabo, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1975. b) R. Beugelmans, G. Negron, R. G. Roussi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313.
164. a) M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2885. b) J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, 16, 2948.
165. R. Grigg, V. Sridharam, *Adv. Cycloadduct* **1993**, 3, 161.

B. Iluros de azometino estabilizados

No metalados

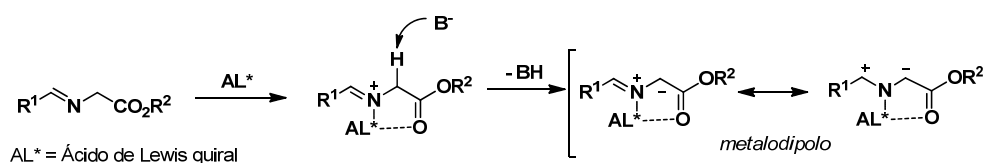


N-metalados



Esquema 2.1

De todos los métodos representados en el Esquema 2.1, el más utilizado en catálisis asimétrica es la desprotonación de iminoésteres asistidos por una sal metálica. Una gran ventaja de este método es que la coordinación del ácido de Lewis al nitrógeno imínico y al carbonilo del éster proporciona una mayor acidez a los protones en α al grupo éster, permitiendo la desprotonación del iminoéster en presencia de bases débiles. La formación de un metalociclo de cinco miembros conformacionalmente restringido proporciona una configuración en W y facilita a su vez la diferenciación de las caras enantiotópicas en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar cuando se utiliza un complejo en el que se ha incorporado un ligando quiral (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

La limitación intrínseca que posee la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica cuando se utilizan α -iminoésteres como iluros de azometino es que siempre se obtienen pirrolidinas con un grupo éster en la posición C-2. Por ello, sería de gran interés, para aumentar la versatilidad de este método, el desarrollo

de versiones catalíticas asimétricas donde se pueda formar de igual manera un *N*-metalodipolo quiral estabilizado por grupos funcionales diferentes del grupo éster.

De hecho, como se indicó en el capítulo 1, hasta el momento de comenzar nuestro trabajo de investigación, sólo existían tres ejemplos en la bibliografía donde se utilizaban precursores de iluros de azometino diferentes a α -iminoésteres, concretamente α -iminofosfonatos,¹²² α -iminonitrilos¹²³ y α -iminopiridinas¹²⁵ (los dos últimos desarrollados por nuestro grupo de investigación) (Figura 2.5).

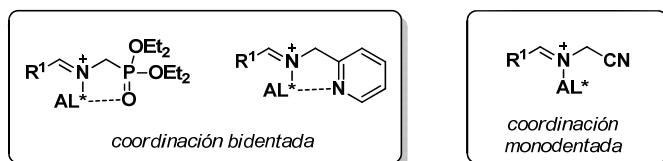


Figura 2.5. Coordinación del ácido de Lewis a precursores de iluros de azometino sin estructura de α -iminoéster

2.3 ANTECEDENTES, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Una estrategia para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas con un patrón de sustitución diferente al habitual sería la sustitución del grupo éster por un grupo amida,¹⁶⁶ que en principio debería proporcionar el mismo tipo de coordinación con el ácido de Lewis (coordinación bidentada entre el nitrógeno imínico y el carbonilo de la amida). Esta aproximación facilitaría la preparación de α -amidopirrolidinas diferentemente sustituidas en una única etapa sintética (Esquema 2.3). Sin embargo, existen muy pocos ejemplos en la bibliografía en los que se hayan utilizado α -iminoamidas como precursores de iluros de azometino en este tipo de reacciones y, hasta donde nosotros conocemos, ninguno en su variante catalítica asimétrica.

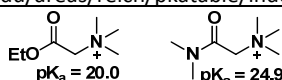
122. Y. Yamashita, X. X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3262.

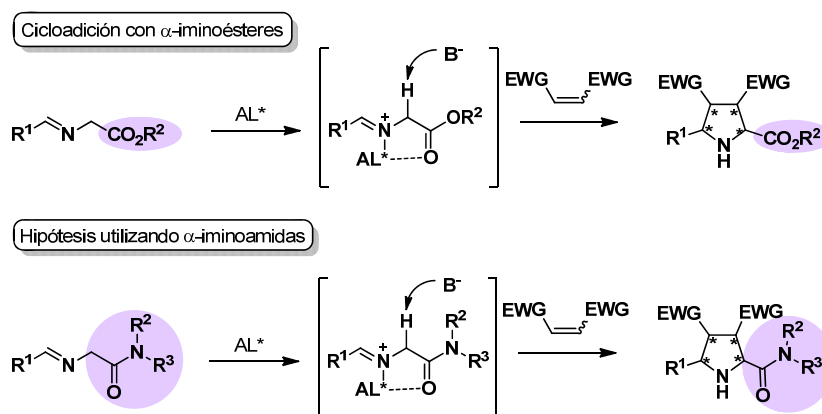
123. R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5286.

125. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5608.

166. Los protones en α al grupo amida ($pK_a \approx 25$) son menos ácidos que α al grupo éster ($pK_a \approx 20$).

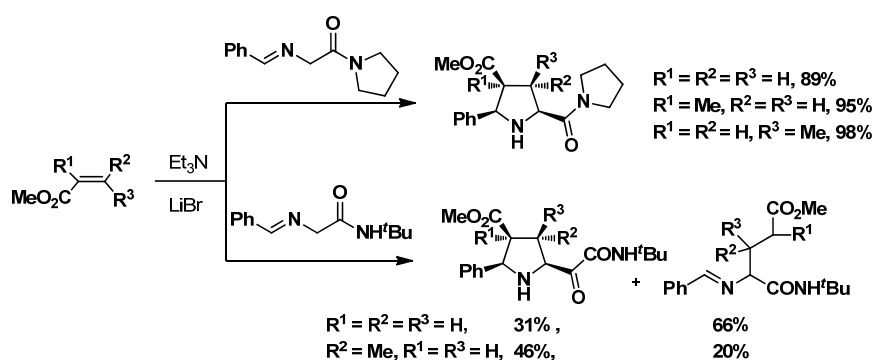
Véase <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>.





Esquema 2.3

El primer ejemplo, descrito en 1988 por el grupo de Tsuge,¹⁶⁷ consistió en la cicloaddición entre alquenos activados (como acrilato, metacrilato y crotonato de metilo) y α -iminoamidas (secundarias y terciarias cíclicas) empleando trietilamina como base y bromuro de litio como ácido de Lewis. La utilización de α -iminoamidas derivadas de pirrolidina condujo a los correspondientes aductos con buenos rendimientos (89-98%) y completa *endo*-selectividad. En cambio, cuando se emplearon iminoamidas secundarias se obtuvieron las mezclas de los correspondientes aductos junto con los productos de adición conjugada con rendimientos de bajos a moderados (20-66%) (Esquema 2.4).

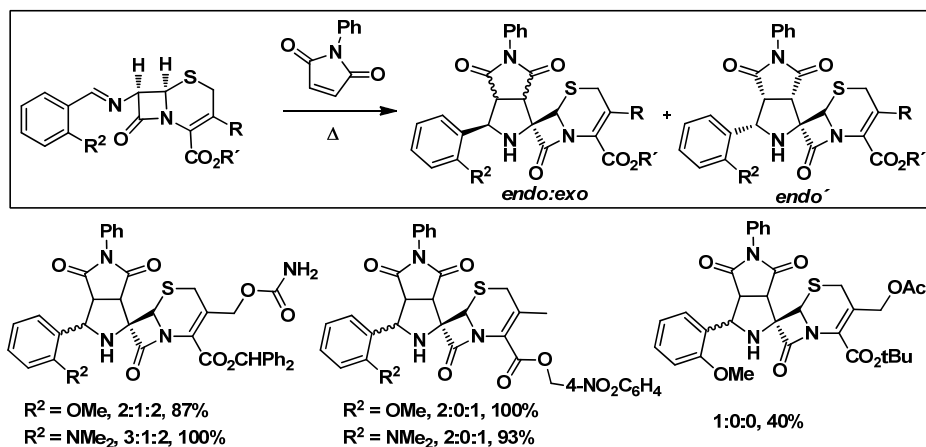


Esquema 2.4

En 1995, el grupo de Grigg describió la cicloaddición entre iluros de azometino con estructura β -lactamica y *N*-fenilmaleimida para dar lugar a derivados de

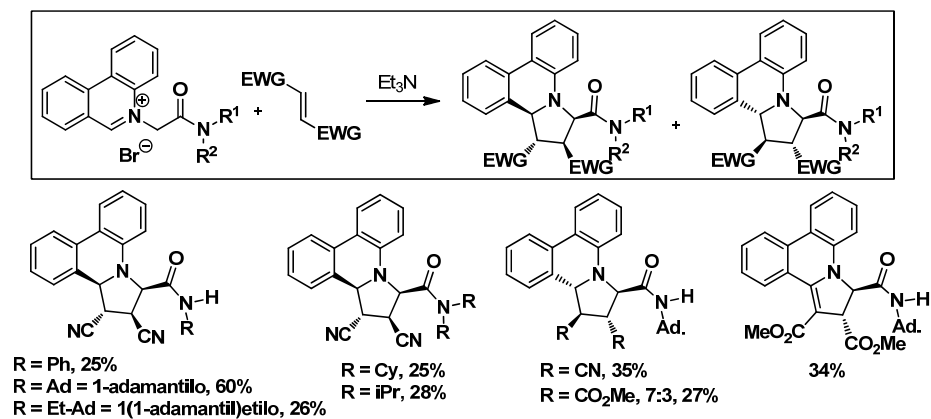
167. O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384.

cefalosporina.¹⁶⁸ La reacción tuvo lugar en condiciones térmicas (reflujo de benceno o tolueno) con rendimientos de moderados a buenos (40-100%) pero bajas selectividades, ya que se obtuvo una mezcla de tres isómeros (*endo*, *exo* y *endo'*, Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Posteriormente, el grupo de Potacek describió la utilización de derivados de fenantridina¹⁶⁹ como precursores de iluros de azometino. La utilización de fumarato de nitrilo o fumarato de metilo como dipolarófilos dio lugar a los correspondientes cicloaductos con moderadas diastereoselectividades y rendimientos (25-60%) (Esquema 2.6).

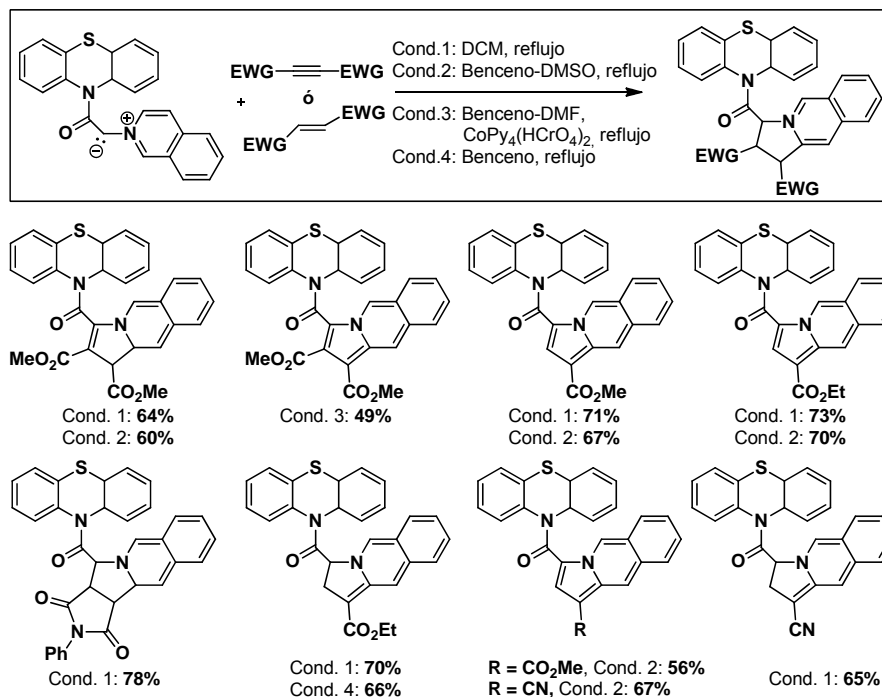


Esquema 2.6

168. R. Grigg, P. McMeekin, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13347.

169. M. Trávníček, J. Pospíšil, M. Potáček, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, 64, 1993.

En el año 2003 el grupo de Grandclaoudon¹⁷⁰ describió la reacción entre iluros de azometino derivados de *N*-acilfenotiacina con alquinos y alquenos activados. La cicloadición dio lugar a pirrolinas o pirroles dependiendo del dipolarófilo y de las condiciones utilizadas, con rendimientos de moderados a buenos (49-78%) (Esquema 2.7).

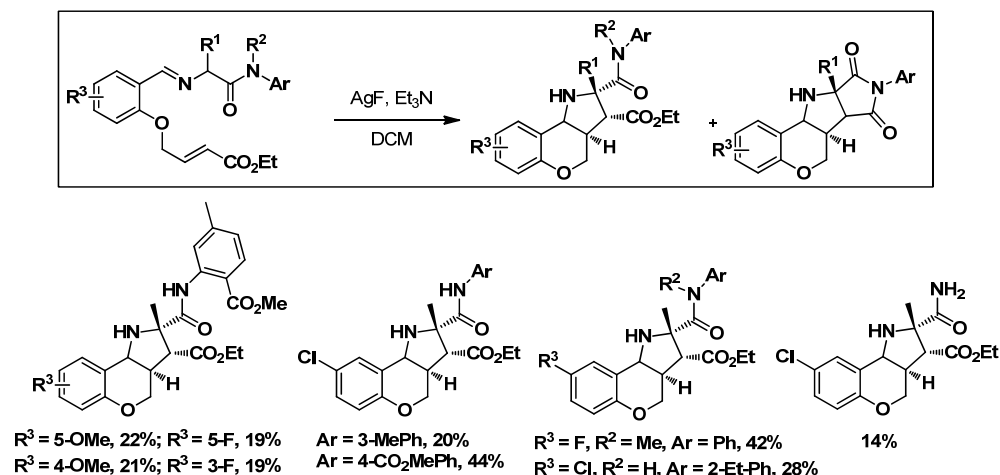


Esquema 2.7

Muy recientemente, el grupo de Santini¹⁷¹ ha descrito el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular utilizando α -iminoamidas como precursores de iluros de azometino. La utilización de AgF como catalizador, Et₃N como base en CH₂Cl₂ como disolvente, condujo a la formación de los cicloaductos esperados (agonistas de TPRV1) con rendimientos moderados (14-44%) (Esquema 2.8).

170. E. Bacu, D. Samson-Belei, G. Nowogrocki, A. Couture, P. Grandclaoudon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2377.

171. T. O. Painter, K. Kaszas, J. Gross, J. T. Douglas, V. W. Day, M. J. Iadarola, C. Santini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 963.

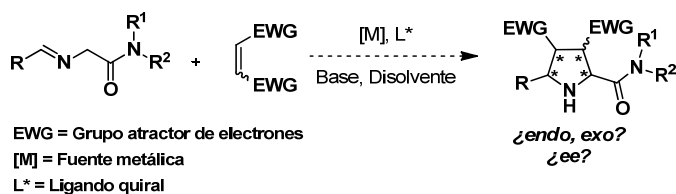


Esquema 2.8

2.3.1. Objetivos

Teniendo en cuenta estos antecedentes, con el objetivo de ampliar el alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino, nos propusimos en esta Tesis Doctoral estudiar la viabilidad de α -iminoamidas como nuevos dipolos.

Dada la ausencia de precedentes, en primer lugar sería necesario seleccionar los sustratos modelo adecuados para comenzar la optimización de condiciones para la cicloadición (Esquema 2.9). Se realizará un barrido de ligandos quirales, sales metálicas, bases y disolventes para poder controlar la regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se pasaría a evaluar el alcance estructural del proceso, tanto en lo que respecta al dipolo como al dipolarófilo. Finalmente, se estudiaría el potencial sintético de los aductos obtenidos mediante transformaciones sencillas que conduzcan a productos de interés.



Esquema 2.9

174. a) N. Kreutzkamp P. Messinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1967**, 100, 3463. b) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727. c) R. C. Hider, A. Gaeta, Z. D. Liu, *PCT Int. Appl* WO2006103463 A1. d) T. V. Goud, A. M. Auberin, J. F. Biellmann, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2008**, 27, 495. e) R. C. Hider, A. Gaeta, D. Z. Liu, *Patente nº US 20080200520 A1*. f) A. Gaetaa, F. Molina-Holgado, X. L. Konga, S. Salvagea, S. Fakiha, P. T. Francis, R. J. Williams, R. C. Hider, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1285.

en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Síntesis de las α -aminoamidas protegidas.

$\text{Cbz-CH(R)-COOH} + \text{HN(R}^1\text{)(R}^2\text{)} \xrightarrow[\text{DCC, DCM}]{\text{HOBT}} \text{Cbz-CH(R)-C(=O)-N(R}^1\text{)(R}^2\text{)}$

1, R = H
2, R = Me

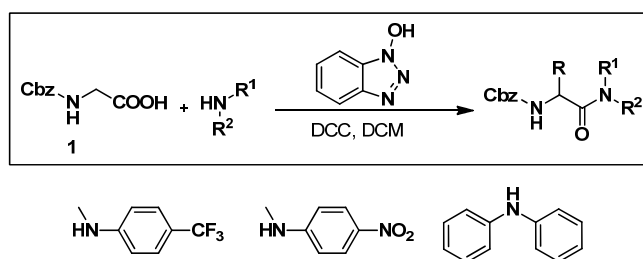
62-87%

3-5-Cbz, R = H
6-7-Cbz, R = Me

Entrada	Cbz-aminoácido	Amina	Cbz-aminoamida	Rdto (%) ^[a]
1	1			87
2	1			62
3	1			63
4	2			74
5	2			77

[a] Rendimiento del producto aislado

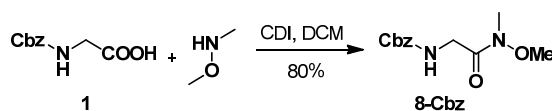
En el Esquema 2.11 se recogen las aminas que no dieron reacción, recuperándose los productos de partida inalterados.



Esquema 2.11

Método B:^{174, 175}

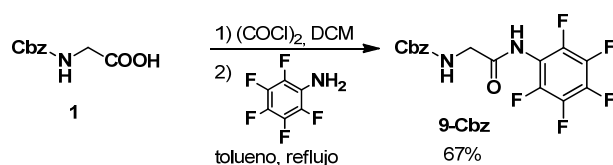
La amida de Weinreb **8-Cbz** se preparó por condensación del aminoácido protegido con la *N*-metil-*N*-metoxiamina en presencia de carbonildiimidazol (CDI) (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Método C:¹⁷⁶

Para la preparación de la amida pentafluorada **9-Cbz** se formó previamente el cloruro de ácido correspondiente, que se trató *in situ* con la amina pentafluorada (reflujo de tolueno), para dar lugar a la amida deseada con un 67% de rendimiento (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

Por último, una vez aisladas las aminas protegidas **3-Cbz-9-Cbz**, se llevó a cabo su desprotección en condiciones habituales (H_2 , Pd/C en metanol) obteniéndose las aminas libres con rendimientos cuantitativos. Las aminas **3-9** se condensaron, sin necesidad de purificación previa,^{173, 177} con los correspondientes

174. a) N. Kreutzkamp P. Messinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1967**, 100, 3463. b) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727. c) R. C. Hider, A. Gaeta, Z. D. Liu, *PCT Int. Appl* WO2006103463 A1. d) T. V. Goud, A. M. Auberin, J. F. Biellmann, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2008**, 27, 495. e) R. C. Hider, A. Gaeta, D. Z. Liu, *Patente nº US 20080200520 A1*. f) A. Gaeta, F. Molina-Holgado, X. L. Konga, S. Salvagea, S. Fakiha, P. T. Francis, R. J. Williams, R. C. Hider, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1285.

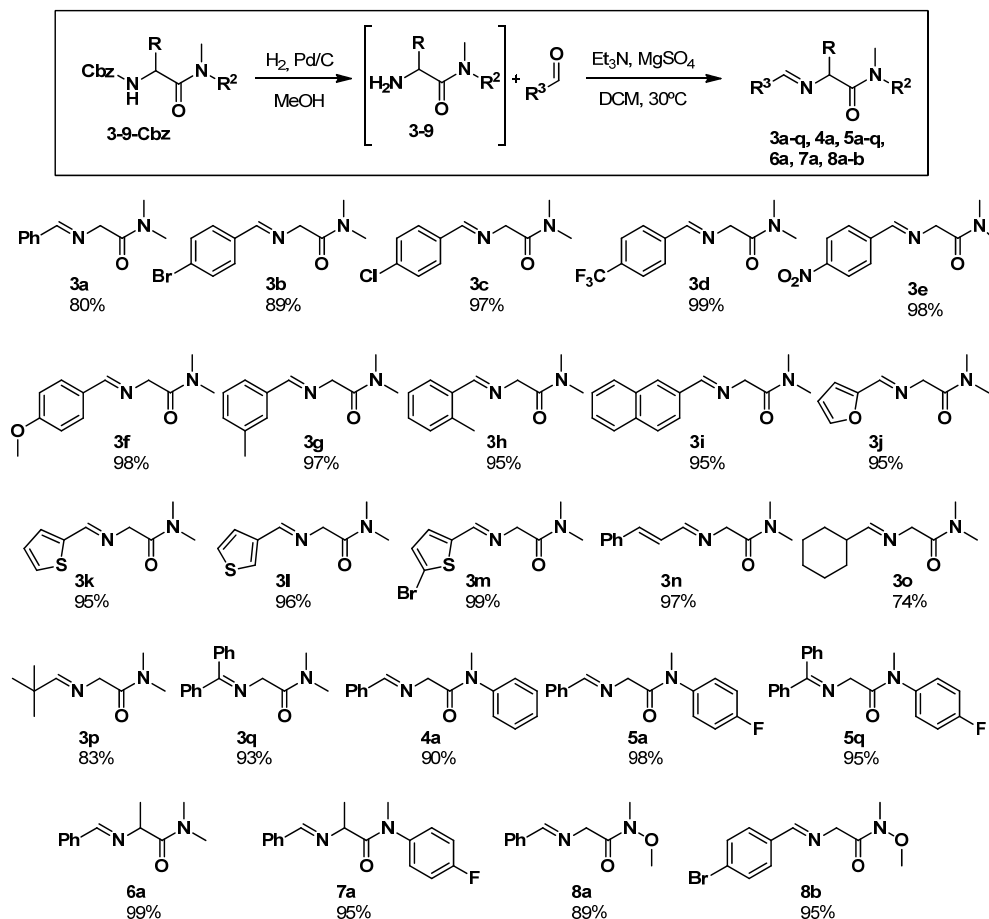
175. M. C. White, A. S. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3316.

176. M. Wasa, K. M. Engle, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3680. Para más detalles ver la parte experimental.

173. Estas aminas son inestables y no se pueden almacenar, por lo que se utilizan inmediatamente después de su preparación.

177. Se comprobó que cualquier traza de Pd/C afecta a síntesis de las α -iminoamidas hasta llegar a inhibir la reacción. Por lo tanto las mezclas se filtraron varias veces sobre Celita[®] hasta obtener una disolución transparente.

aldehídos en presencia de Et_3N y MgSO_4 . Se obtuvieron excelentes resultados al utilizar aldehídos aromáticos o heteroaromáticos independientemente de la amina utilizada. Únicamente en el caso de la amina pentafluorada **9** no se observó la formación de la imina, obteniéndose una mezcla compleja de reacción independientemente del método utilizado.^{36, 40f, 172, 178} El procedimiento también se mostró compatible con la utilización de aldehídos alifáticos (**3o** y **3p**) aunque los rendimientos fueron ligeramente menores (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

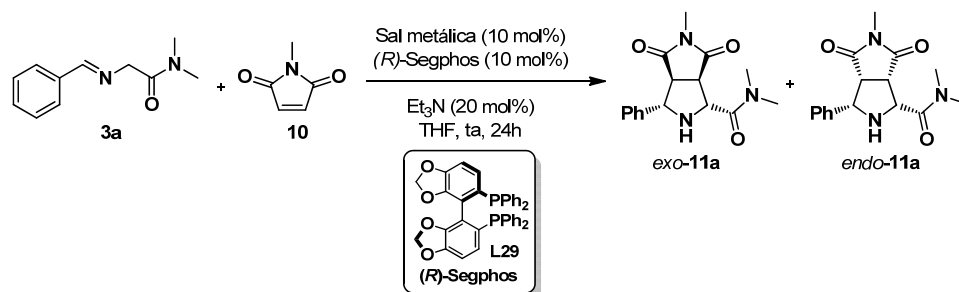
178. a) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537. b) G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauzé, *Synlett* **2005**, 4, 587.

Dada su labilidad, estas α -iminoamidas se utilizaron sin purificación previa en la posterior etapa de cicloadición.

2.4.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Para evaluar la viabilidad de la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre α -iminoamidas y olefinas activadas elegimos como modelo la reacción entre *N*-metilmaleimida (**10**) y la 2-bencilidenamino-*N,N*-dimetilacetamida (**3a**). En primer lugar se evaluó el efecto de la sal metálica empleando (*R*)-Segphos como ligando quiral, Et₃N como base y THF como disolvente, a temperatura ambiente durante 24 horas. Estas condiciones nos habían proporcionado excelentes resultados previamente en cicloadiciones 1,3-dipolares empleando α -iminoésteres como precursores de iluros de azometino.¹⁷⁹

Tabla 2.2. Efecto de la fuente metálica



Entrada	Sal metálica	<i>exo:endo</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee(exo)</i> (%) ^[c]
1	AgOAc	70:30	74	20
2	Zn(OAc) ₂	50:50	61	0
3	Cu(OAc) ₂	92:8	80	48
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	>98:<2	91	99

[a] Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento del producto *exo-11a* aislado tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB)

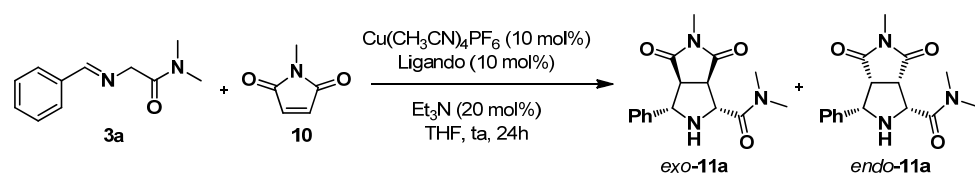
179. Para ejemplos de la utilización de sales de Cu^I y ligandos Segphos como sistema catalítico, véase:

a) Ref. 40b: Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. b) Ref. 61: A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340. c) Ref. 62: R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233. Para ejemplos utilizando sales de plata: d) Ref. 122: Y. Yamashita, X. -X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3262. e) Ref. 40w: Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893.

Como se puede observar en la Tabla 2.2 la utilización de AgOAc como fuente metálica dio lugar mayoritariamente al cicloaducto *exo*¹⁸⁰ (*exo:endo*, 70:30) con un buen rendimiento (74%) pero un bajo exceso enantiomérico (Tabla 2.2, entrada 1). Cuando se utilizó Zn(OAc)₂ se obtuvo el aducto deseado con un 61% de rendimiento pero nula diastereoselectividad y enantioselectividad (Tabla 2.2, entrada 2). En cambio al utilizar Cu(OAc)₂ se obtuvo un buen rendimiento (80%) y diastereoselectividad (*exo:endo* 92:8) pero moderado exceso enantiomérico (48% *ee*). Con gran diferencia, el mejor resultado se obtuvo al utilizar Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fuente metálica, aumentando la enantioselectividad hasta un 99% *ee* y manteniendo los excelentes niveles de reactividad y diastereoselectividad (Tabla 2.2, entrada 4).

Aunque el ligando (*R*)-Segphos había proporcionado excelentes resultados, decidimos realizar un pequeño barrido sobre la influencia de la estructura del ligando en la reacción.¹⁸¹ Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Efecto del ligando quiral

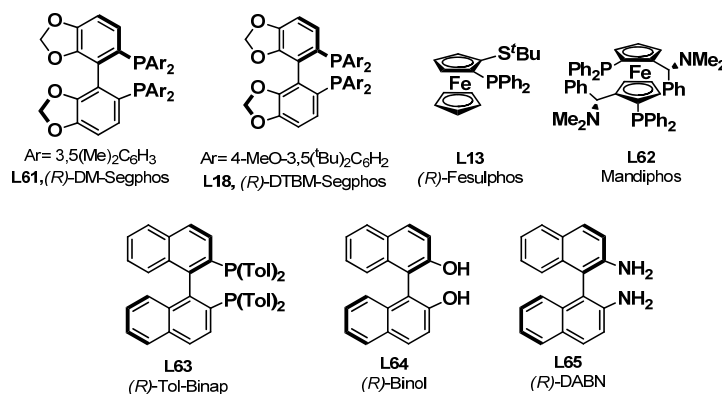


Entrada	Ligando	<i>exo:endo</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee</i> (%) ^[c]
1	(<i>R</i>)-DM-Segphos	>98:<2	92	99
2	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	>98:<2	96	>99
3	(<i>R</i>)-Fesulphos	86:14	86	93 ^[d] (-)
4	Mandiphos	--	0	--
5	(<i>R</i>)-Tol-Binap	90:10	70	24
6	(<i>R</i>)-Binol	<2:>98	56	0
7	(<i>R</i>)-DABN	<2:>98	54	6

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento del diastereómero mayoritario aislado tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC para el diastereómero mayoritario (Daicel Chiralpak IB). [d] Enantiómero opuesto al obtenido en el resto de los casos.

180. La determinación de la configuración relativa y absoluta de los compuestos **11** se detalla en el apartado 2.6 de este capítulo.

181. Para una revisión del uso de ligando con quiralidad axial en catálisis asimétrica, véase: H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.



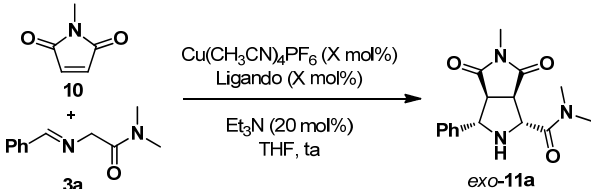
Según se deduce de la Tabla 2.3, con excepción del ligando Mandiphos (entrada 4), en todos los casos se observó una buena reactividad. Cuando se utilizaron ligandos con coordinación *P,P* o *P,S* se obtuvo mayoritariamente el aducto *exo* con excelentes diastereoselectividades (entradas 1-3, 5). Las enantioselectividades obtenidas fueron prácticamente totales para el caso de los ligandos Segphos (entradas 1 y 2), excelente para el Fesulphos, que da lugar al enantiómero opuesto (entrada 3) y baja para el caso del (*R*)-Tol-Binap (entrada 5). En cambio al utilizar ligandos con coordinación *N,N* u *O,O* se obtuvo como producto mayoritario el compuesto *endo* (entradas 6 y 7), aunque con enantioselectividad prácticamente nula.

De los resultados obtenidos podemos concluir que las mejores condiciones encontradas para la reacción entre la *N*-metilmaleimida (**10**) y la α -iminoamida **3a** consisten en la utilización de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como sal metálica y la familia de ligandos Segphos, Et_3N como base y THF como disolvente (Tabla 2.2, entrada 4; y Tabla 2.3, entradas 1 y 2). Una vez establecido el sistema catalítico óptimo pasamos a evaluar el efecto de la carga catalítica en la cicloadición. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.4.

Cuando se utilizó el ligando (*R*)-Segphos se pudo disminuir la carga catalítica hasta un 5 mol% sin apreciar ninguna variación en la diastereo- y enantioselectividad (entrada 2). En cambio, al disminuir la carga catalítica a un 3 mol% se observó una disminución acusada en la enantioselectividad (52% *ee*) (entrada 3). Al utilizar un 3 mol% del ligando (*R*)-DM-Segphos se produjo un ligero aumento del exceso enantiomérico (70% *ee*). El empleo de un ligando más voluminoso y con sustituyentes ricos en electrones en los anillos aromáticos de las fosfinas, como es el (*R*)-DTBM-Segphos permitió disminuir la carga catalítica hasta un 1 mol% manteniendo una completa diastereo y enantioselectividad. Se observó

una ligera disminución en la reactividad que se pudo compensar aumentando la cantidad de α -iminoamida (1.5 equivalentes) y prolongando los tiempos de reacción (48 horas)¹⁸² (entradas 11 y 12).

Tabla 2.4. Estudio de la carga catalítica



L29, (*R*)-Segphos, Ar= Ph,
L61, (*R*)-DM-Segphos,
 Ar= 3,5(Me)₂C₆H₃
L18, (*R*)-DTBM-Segphos,
 Ar= 4-MeO-3,5-(*t*Bu)₂C₆H₂

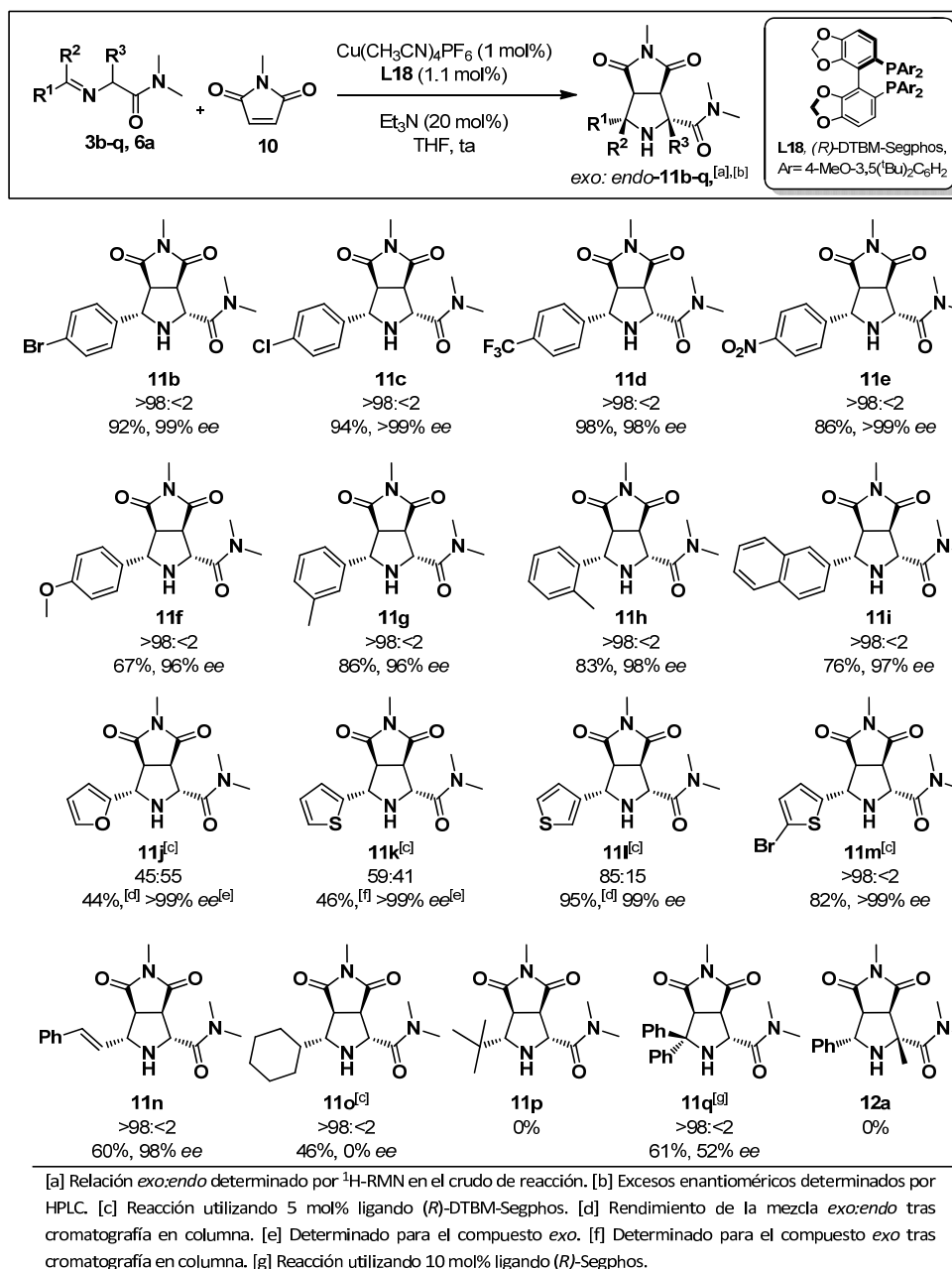
Entrada	Ligando	Carga catalítica (X)	Tiempo (h)	Rdto(%) ^[a]	ee(%) ^[b]
1	L29	10	10	91	>99
2	L29	5	10	86	>99
3	L29	3	10	88	52
4	L61	10	12	92	99
5	L61	5	30	86	99
6	L61	3	30	84	70
7	L18	10	12	96	>99
8	L18	5	20	82	>99
9	L18	3	48	62	>99
10 ^[c]	L18	3	48	87	>99
11	L18	1	48	70	>99
12 ^[c]	L18	1	48	85	>99

[a] Rendimiento del producto *exo*-11a aislado tras columna cromatográfica. [b] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB). [c] Se utilizaron 1.5 equivalentes de α -iminoamida 3a.

2.4.3. Alcance estructural de la reacción de α -iminoamidas con *N*-metilmaleimida

Tomando como condiciones óptimas de reacción el empleo de Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fuente metálica (1 mol%) en combinación del ligando (*R*)-DTBM-Segphos, Et₃N como base en THF a temperatura ambiente, pasamos a evaluar la generalidad estructural del proceso con respecto a la sustitución en la iminoamida. En el esquema 2.15 se recogen los resultados obtenidos.

182. Cabe destacar que a pesar de los múltiples ejemplos descritos en la bibliografía de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica, únicamente existen cuatro ejemplos en los que se utiliza un carga catalítica igual o inferior a un 1 mol%, véase: a) Ref. 31b: C. -J. Wang, G. Liang, Z. -Y. Xue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250. b) Ref. 68: A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Shürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735. c) Ref. 31k: K. Shimizu, K. Ogata, S. -i- Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5068. d) Ref. 151: L. Tian, G. -Q. Xu, Y. -H. Li, Y. -M. Liang, P. -F. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2428.



Esquema 2.15

Así, podemos observar que el método es compatible con la utilización de iminoésteres con sustituyentes aromáticos pobres en electrones, halógenos (**3b** y **3c**), trifluorometilo (**3d**) o nitro (**3e**). Igualmente se obtuvieron excelentes resultados al utilizar iminas aromáticas ricas en electrones [metilo y metoxi, **3f-h**,

independientemente de la posición en el anillo (*orto*, *meta* o *para*)] En todos los casos se obtuvieron las pirrolidinas correspondientes con completa *exo*-selectividad, buenos rendimientos (67-98%) y elevadas enantioselectividades (96-99% *ee*). Del mismo modo, se obtuvieron excelentes resultados al utilizar la iminoamida **3i**, derivada del 2-naftilo.

Las iminoamidas heteroaromáticas derivadas del tiofeno y furano **3j** y **3k** también dieron lugar a los correspondientes aductos con excelente enantioselectividad, aunque sorprendentemente la diastereoselectividad *exo:endo* fue muy pobre. Sin embargo, cuando se utilizó una imina heterocíclica **3l**, con el heteroátomo en la posición 3 del anillo, aumentó tanto la reactividad como la *exo*-selectividad del proceso (85:15, 95% *rdto*) manteniéndose una excelente enantioselectividad. En todos los casos en que la diastereoselectividad no fue completa, el diastereómero *exo* pudo enriquecerse por cromatografía en columna. La imina **3m** derivada del 5-bromo-2-tienilcarboxaldehído condujo a la pirrolidina **11m** con excelente reactividad (82% *rdto*) y completa diastereo- y enantioselectividad (99% *ee*).

Es importante destacar que la reacción tolera la presencia de sustituyentes alquenílicos (imina **3n**), observándose la formación de la pirrolidina **11n** con excelente *exo*-selectividad y exceso enantiomérico.

A continuación pasamos a estudiar el comportamiento de las iminoamidas derivadas de aldehídos alifáticos.¹⁸³ La ciclohexiliminoamida **3o** dio lugar únicamente a la pirrolidina **11o** con moderado rendimiento (60%) y nula enantioselectividad. Cuando se utilizó la *tert*-butyliminoamida (**3p**), más impedida estéricamente, la reacción no tuvo lugar.

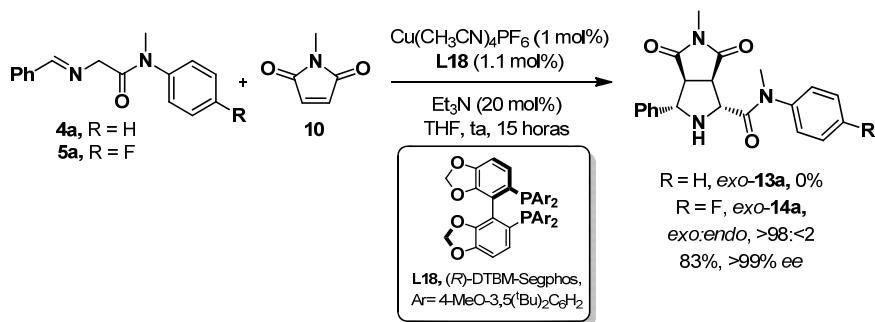
La reacción con la cetimina **3q**, que proporcionaría una pirrolidina con un centro cuaternario en la posición C-5, no tuvo lugar utilizando las condiciones habituales, probablemente debido también al mayor impedimento estérico del sustrato. Este problema pudo solucionarse empleando el ligando menos voluminoso (*R*)-Segphos, que dio lugar al producto deseado **11q** con completa diastereoselectividad aunque con un moderado rendimiento y enantioselectividad

183. Generalmente los iminoésteres alquílicos presentan menor reactividad. Para ejemplos recientes de su utilización en cicloadiciones 1,3-dipolares, véase: a) Ref. 120e: S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 807. b) Ref. 40u: C. -J. Wang, Z. -Y. Xue, G. Liang, Z. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 2905. c) Ref. 80: Z. Wang, S. Luo, S. Zhang, W. -L. Yang, Y. -Z. Liu, H. Li, X. Luo, W. -P. Deng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6739. d) S. Yan, C. Zhang, Y. -H. Wang, Z. Cao, Z. Zheng, X. -P. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3669.

(61%, 52% *ee*). Finalmente, se estudió el efecto de la incorporación de un sustituyente en la posición α de la iminoamida. Desafortunadamente, al emplear como precursor del iluro de azometino la iminoamida **6a**, derivada de la alanina, se recuperaron los productos de partida inalterados, independientemente del ligando utilizado.

A continuación, pasamos a estudiar el alcance estructural de la reacción con respecto a la naturaleza del sustituyente en la amida. Como se indicó en la introducción del presente capítulo, una de las ventajas de las amidas con respecto a los ésteres, es que ofrecen la posibilidad de modular más fácilmente el carácter electrónico y estérico de las mismas variando la naturaleza de sus sustituyentes.

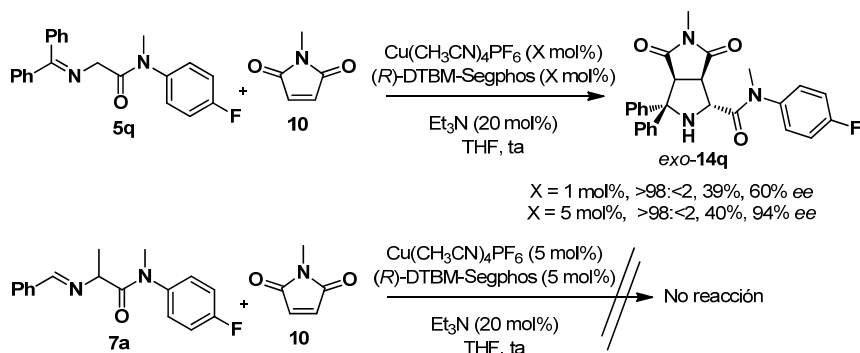
Comenzamos el estudio utilizando iminoamidas con sustituyentes aromáticos (Esquema 2.16). Cuando se realizó la reacción con la iminoamida **4a** (*N*-metil-*N*-fenilamida) se recuperon los productos de partida inalterados. Al utilizar la imina **5a**, con un sustituyente aromático pobre en electrones, la reactividad de la cicloadición aumentó considerablemente, obteniéndose el aducto **14a** con buen rendimiento (83%) y completa diastereo- y enantioselectividad.



Esquema 2.16

Dado que la imina **5a** derivada de la *N*-(4-fluorofenil)-*N*-metilamina mostró una reactividad mayor, nos planteamos el empleo de estos derivados en los casos en los que la reactividad había sido insatisfactoria al utilizar iminoamidas derivadas de la dimetilamina (Esquema 2.17). Por ejemplo, en el caso de la cicloadición de la amida derivada de la benzofenona **3q** la reacción no tenía lugar al utilizar el ligando DTBM-Segphos, siendo necesario usar el ligando Segphos que dio lugar a moderados excesos enantioméricos (aducto **11q**, 53% *ee*, Esquema 2.14). En cambio cuando se utilizó la imina **5q** (Esquema 2.17), usando el ligando (*R*)-DTBM-Segphos se obtuvo el aducto deseado **14q** con moderado rendimiento, completa

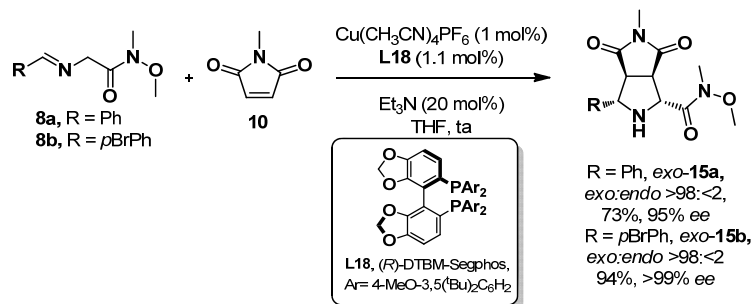
exo-selectividad y un 60% de exceso enantiomérico. Estos resultados se pudieron mejorar aumentando la carga catalítica hasta un 5 mol% lo que dio lugar al aducto **14q** con un rendimiento del 40% y un 94% *ee*. En cambio, cuando se trató la iminoamida **7a**, derivada de la alanina con la *N*-metilmaleimida (**10**) no se observó reacción (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

Por último, se estudió la posibilidad de utilizar amidas de Weinreb en esta cicloadición, lo que sería de gran utilidad dada la gran versatilidad que posee este tipo de amidas en síntesis orgánica.¹⁸⁴

La cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre las iminoamidas **8a** y **8b** con la *N*-metilmaleimida, utilizando las condiciones optimizadas anteriormente, tuvo lugar con excelentes rendimientos (73-94%), completa *exo*-selectividad y elevado enantiocontrol (95 y >99% *ee*, respectivamente) (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

184. La utilización de amidas de Weinreb es uno de los métodos más útiles para la preparación directa de cetonas a partir de derivados de ácidos. Para revisiones bibliográficas véase: a) J. S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707. b) S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. E. Thomson, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8586.

2.4.4. Alcance estructural de la reacción de α -iminoamidas con otros dipolarófilos

Con el objetivo de ampliar el alcance estructural y aplicabilidad sintética de la reacción, a continuación abordamos el estudio de una amplia gama de dipolarófilos monoactivados y diactivados tanto simétricos como no simétricos.

◆ Dipolarófilos diactivados

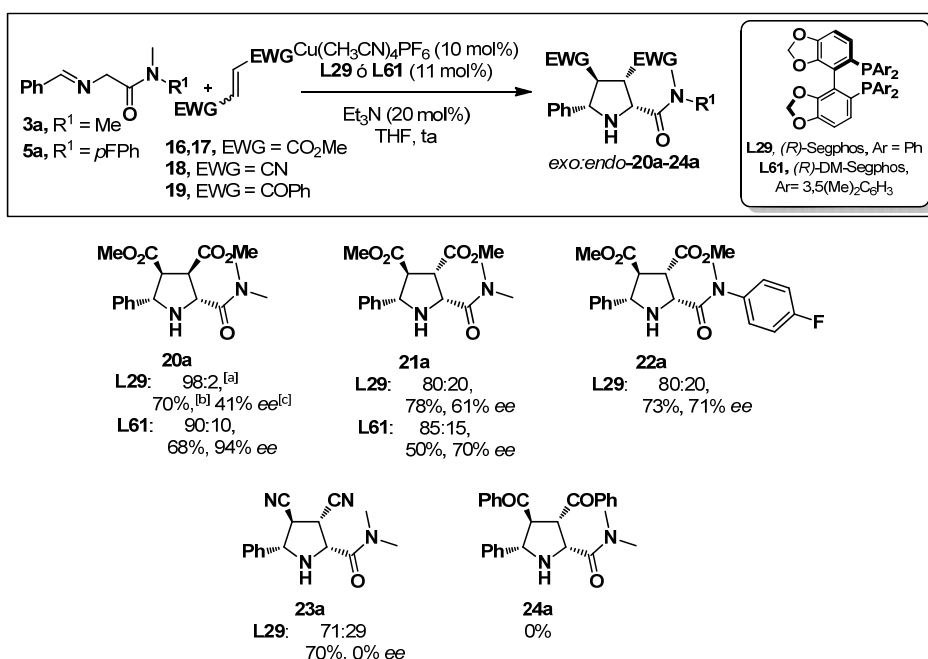
Dados los buenos resultados obtenidos al emplear *N*-metilmaleimida como dipolarófilo nos planteamos ampliar el alcance estructural de la reacción a otros dipolarófilos diactivados simétricos no cíclicos (Esquema 2.19). En primer lugar estudiamos la reacción de la α -iminoamida **3a** y dipolarófilos de estereoquímica *cis* como el maleato de metilo (**16**). Sin embargo, la reacción no tuvo lugar en las condiciones habituales de reacción utilizando el ligando (*R*)-DTBM-Segphos. En cambio, al emplear (*R*)-Segphos se obtuvo como único producto de reacción el cicloaducto *exo*- con un rendimiento moderado (70%) y baja inducción asimétrica (41% *ee*). La utilización del ligando (*R*)-DM-Segphos, que presenta un impedimento estérico intermedio entre el (*R*)-Segphos y el (*R*)-DTBM-Segphos, permitió aumentar el exceso enantiomérico hasta el 94% *ee*, aunque con una pequeña disminución de la diastereoselectividad (relación *exo*: *endo* 90:10) (Esquema 2.19, aducto **21a**).

A continuación pasamos a evaluar el comportamiento de dipolarófilos diactivados con estereoquímica *trans*. Al igual que en el caso anterior, la reacción entre la α -iminoamida **3a** y el fumarato de metilo (**17**) no tuvo lugar al utilizar (*R*)-DTBM-Segphos. Al emplear el ligando de menor impedimento estérico, (*R*)-Segphos, se obtuvo una elevada reactividad (78%) con moderada diastereo- y enantioselectividad (80:20, 61% *ee* para el aducto *exo*). La enantioselectividad se pudo mejorar hasta un 70% en presencia de (*R*)-DM-Segphos (Esquema 2.19, aducto **21a**).

Un comportamiento similar se observó cuando se utilizó la iminoamida **5a**, no observándose reacción con el ligando (*R*)-DTBM-Segphos, y obteniéndose un rendimiento del 73% y moderada diastereo- y enantioselectividad (80:20, 71% *ee* para el aducto *exo*) cuando se utilizó (*R*)-Segphos (Esquema 2.19, aducto **22a**).

Cuando se empleó el fumarato de nitrilo (**18**) como dipolarófilo sólo se observó el aducto correspondiente al utilizar el ligando (*R*)-Segphos (70% rdt); sin embargo, la enantioselectividad observada fue nula.

Por último, se estudió el comportamiento del dibenzoiletileno (**19**), no obteniéndose los cicloaductos deseados en ninguna de las condiciones utilizadas (ligando **L29**, **L61**).



[a] Relación *exo:endo* determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna para el compuesto *exo*. [c] Excesos enantioméricos determinados por HPLC para el compuesto *exo*.

Esquema 2.19

◆ Dipolarófilos monoactivados

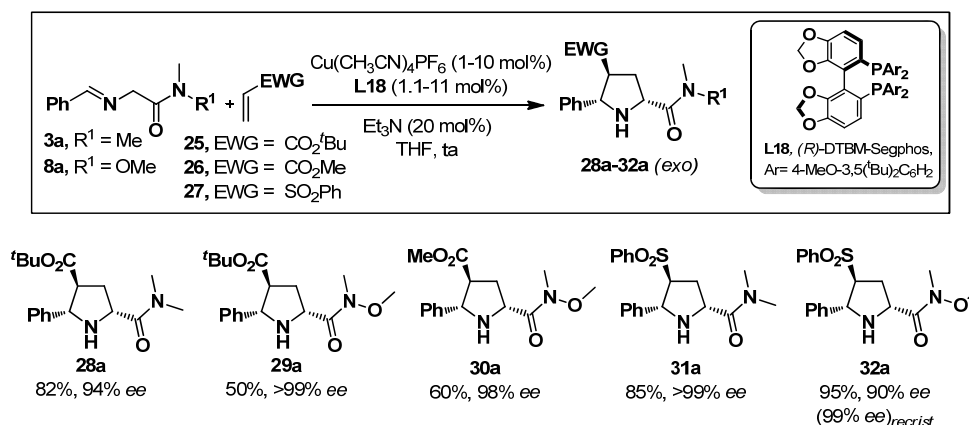
En primer lugar se estudió la cicloadición entre la iminoamida **3a** y el acrilato de *terc*-butilo (**25**) (Esquema 2.20). En este caso, utilizando (*R*)-DTBM-Segphos se observó una completa *exo*-selectividad con elevada reactividad (82%) y enantiocontrol (94% ee). Cuando se empleó la iminoamida derivada de la amida de Weinreb **8a** se observó un ligero descenso en la reactividad, pero excelentes niveles de diastereo- y enantiocontrol (*exo:endo* >98:<2, 50% rdto, >99% ee). Buenos resultados se obtuvieron también en la reacción entre el acrilato de metilo (**26**) y la iminoamida **8a**, aislándose únicamente el aducto *exo* deseado **30a** con excelente rendimiento y enantiocontrol (60% rdto, 98% ee).

Como se ha indicado en el capítulo de introducción, nuestro grupo de investigación había estudiado el comportamiento de diversos dipolarófilos

sulfonilados en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica.¹⁸⁵ La gran versatilidad sintética del grupo sulfonilo permitió utilizar los aductos obtenidos para la preparación de pirrolidinas de alto interés sintético, difícilmente accesibles por otros métodos. Es importante destacar que las vinil sulfonas, tras eliminación reductora del grupo sulfonilo en los correspondientes aductos, actúan como equivalentes sintéticos del etileno o acetileno, sustratos inertes en este tipo de reacción (ver capítulo 1, esquemas 1.13 y 1.14)

Por lo tanto, decidimos evaluar el comportamiento de la fenil vinil sulfona en la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoamidas.

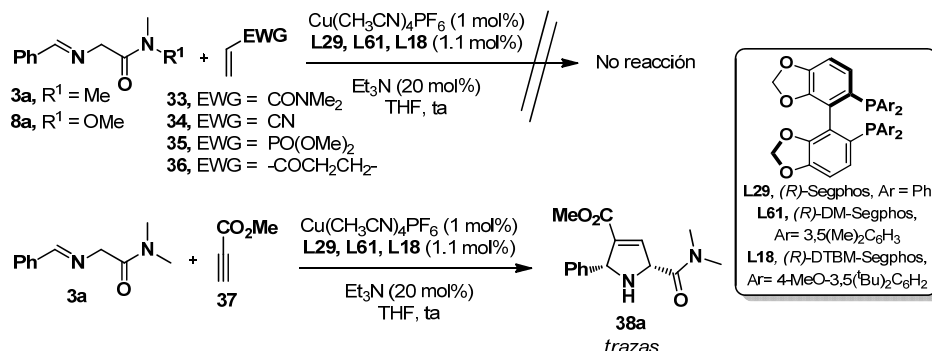
La reacción de la iminoamida **3a** y la fenil vinil sulfona (**27**) en presencia de (*R*)-DTBM-Segphos tuvo lugar con buen rendimiento de manera completamente regio-, diastereo- y enantioselectiva (Esquema 2.20, aducto **31a**). De igual manera, al utilizar la iminoamida **8a** se obtuvo el aducto derivado de la amida de Weinreb **32a** con excelente rendimiento (95%) y un exceso enantiomérico del 90%, que tras recristalización en isopropanol aumentó hasta un 99% *ee*.



Esquema 2.20

185. Para reacciones utilizando fenil vinil sulfona como dipolarófilos, véase: a) Ref. 55: T. Llamas, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795. b) Ref. 56: T. Llamas, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) Utilización de fenilsulfonil acrilatos: Ref. 61: A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340. d) β -sulfonilenonas como dipolarófilos: Ref. 62: R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233. e) Bissulfoniletilenos como dipolarófilos: Ref. 59: A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10084.

Sin embargo, no se observó reacción al utilizar acrilamida (**33**), vinilfosfonato (**35**), acrilonitrilo (**34**) y 2-ciclopentenona (**36**)¹⁸⁶ como dipolarófilos, independientemente de las condiciones utilizadas. Cuando se empleó el propiolato de metilo (**37**)¹⁸⁷ con la iminoamida **3a** tan sólo se observaron trazas del producto deseado (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

◆ Dipolarófilos monoactivados disustituídos.

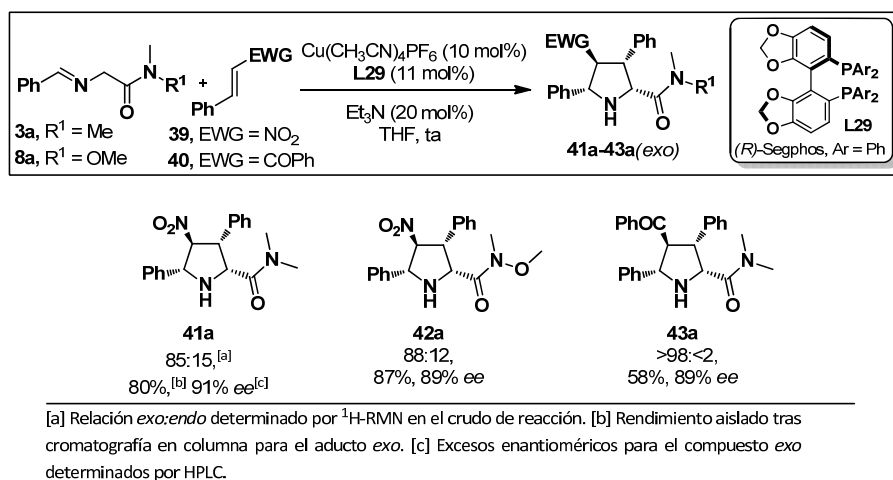
A continuación pasamos a estudiar la reacción con dipolarófilos monoactivados no simétricos como el β -nitroestireno (**39**) y la *trans*-chalcona (**40**). Cuando utilizamos las condiciones previamente optimizadas (Cu(CH₃CN)₄PF₆, (R)-DTBM-Segphos, Et₃N en THF a temperatura ambiente) no se observó la formación del cicloaducto esperado. Sin embargo, en presencia del ligando (R)-Segphos sí se obtuvieron los productos deseados. Así, la reacción entre la iminoamida **3a** y el dipolarófilo **39** proporcionó como producto mayoritario el cicloaducto *exo*-**41a**, con elevado rendimiento y enantioselectividad (80%, 91% ee). De manera similar, al utilizar la imina **8a** la diastereoselectividad en la reacción se mantuvo (85:15) conduciendo al cicloaducto **42a** con un rendimiento del 87% y una enantioselectividad del 89% (Esquema 2.22).

Igualmente estudiamos la reacción utilizando como dipolarófilo la *trans*-chalcona. La cicloadición solo tuvo lugar cuando se utilizó el ligando menos

186. Para la reacción [3+2] de la 2-ciclopentenona con α -iminoésteres, véase: a) J. L. García Ruano, A. Tito, M. T. Peromingo, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013. b) Ref. 43: J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, 11, 393. c) Ref. 45: C. Zhang, S-B Yu, X-P Hu, D-Y Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5542.

187. Cicloadición 1,3-dipolar entre propiolato de metilo y α -iminoésteres: R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5887.

impedido (*R*)-Segphos, proporcionando únicamente el aducto *exo* (58% rdto, 89% ee) (Esquema 2.22, aducto **43a**).



Esquema 2.22

2.5 APLICACIONES SINTÉTICAS

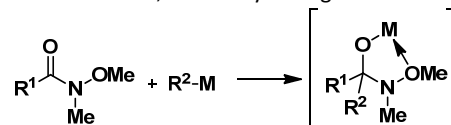
2.5.1. Utilidad sintética de las amidas de Weinreb

Como se ha indicado anteriormente, las amidas de Weinreb presentan una gran versatilidad sintética.^{184, 188} En el esquema 2.23 se resumen las transformaciones más importantes. Probablemente las reacciones más utilizadas son las que tienen lugar con compuestos organometálicos,¹⁸⁹ en su mayoría

184. La utilización de amidas de Weinreb es uno de los métodos más útiles para la preparación directa de cetonas a partir de derivados de ácidos. Para revisiones bibliográficas, véase: a) J. S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707. b) S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. E. Thomson, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8586.

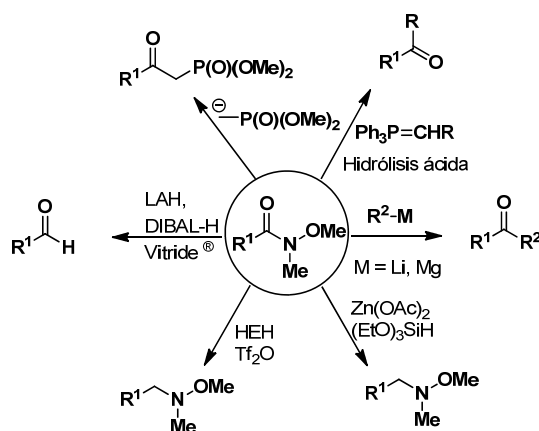
188. a) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 15. b) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517. c) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340. d) P. D. Williams, *PTC Int. Appl.* **2005**, 2005092099. e) S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 26, 4991.

189. La reactividad con organometálicos se basa en la formación de un intermedio tetraédrico quelado entre el carbonilo de la amida, el metal y el oxígeno del metoxilo.



a) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815. b) H. G. Selmck, E. M. Radzowski, G. S. Ponticello, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 721. c) S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6065. d) S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synlett* **2007**, 6, 959. e) S.

organolíticos y organomagnesianos, para la obtención de cetonas. De igual modo, son muy utilizadas en reacciones con fosforanos,¹⁹⁰ así como en reacciones de reducción (ya sea con hidruros metálicos¹⁸⁹ o utilizando reductores como el éster de Hantzsch u organosilanos).¹⁹¹



Esquema 2.23

2.5.2. Importancia de la estructura de pirrolizidina

La estructura de pirrolizidina se encuentra presente en numerosas familias de productos naturales. Estos compuestos presentan gran importancia en química biológica y farmacéutica ya que presentan gran actividad antivírica (VIH), anticancerígena, antimalárica o en tratamiento de diabetes.¹⁹² Las pirrolizidinas con

- Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synlett* **2007**, 18, 2841. f) C. Roche, O. Labeeuw, M. Haddad, T. Ayad, J. -P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Phansavath, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 23, 3977. g) H. Kommidu, S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3723.
190. a) J. A. Murphy, A. G. J. Commeureuc, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1427. b) K. Hisler, R. Tripoli, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6293. c) K. Hisler, R. Tripoli, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6239.
191. Reducción de amidas a aminas secundarias. a) G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18. b) C. I. Diakos, M. Zhang, P. J. Bealec, R. R. Fentona, T. W. Hambley, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2807. c) S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1770. d) G. Pelletier, W. S. Bechara, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12817.
192. a) A. R. Mattocks, *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*, Academic Press, London, **1986**. b) R. P. Beckett, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 160. c) T. Shioiri, K. Hayashi, Y. Hamada, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913. d) P. E. Goss, M. A. Baker, J. P. Carver, J. W. Dennis, *Clin. Cancer Res.* **1995**, 1, 935. e) N. Ikota, H. Nakagawa, S. Ohno, K. Noguchi, K. Okuyama, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8985. f) W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5785. g) K. -H. Jung, R. R. Schmidt, *In Carbohydrate-Based Drug Discovery* Wong, C. -H. Ed. John Wiley and sons; New York, **2003**, 609. h) N. Asano, K. Ikeda, M. Kasahara, Y. Arai, H. Kizu, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 846. i) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 191. j) M. Takahashi, T. Maehara, T. Sengoku, N. Fujita, K. Takabe, H. Yoda, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5254. k) T. -L. Su, T. -C. Lee, R. Kakadiya, *Eur. J.*

sustitución en C-3 son las que presentan una mayor actividad. Dentro de éstas, se encuentran como ejemplos más representativos los alcaloides polihidroxilados de la familia de la hiancitacina, alexina y australina (Figura 2.6). Consecuentemente, la síntesis asimétrica de esta familia de alcaloides ha despertado un gran interés en los últimos años.

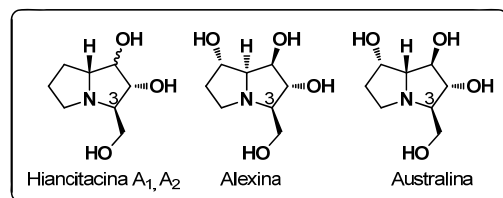


Figura 2.6. Alcaloides polihidroxilados

Cabe destacar que en la mayoría de las síntesis descritas para estos alcaloides se utilizan largas secuencias de reacción empleando productos de partida enantiopuros.¹⁹³ Por lo tanto, la preparación de este tipo de estructuras en secuencias más cortas de reacción y mediante estrategias de catálisis asimétrica presentan un gran interés.¹⁹⁴

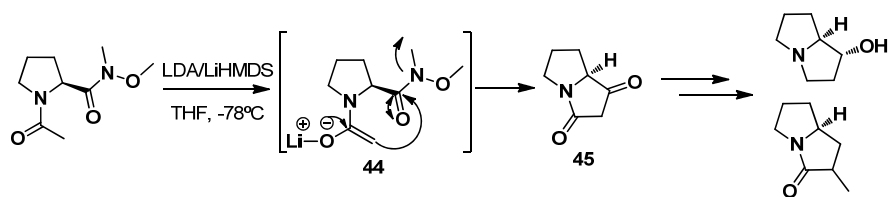
En 1996 Murray¹⁹⁵ describió la transformación de 2-amidopirrolidinas *N*-aciladas derivadas de la amida de Weinreb en pirrolizidinas. El tratamiento con una base fuerte como LDA o LiHMDS conduce a la formación selectiva del enolato de litio **44** que evoluciona hacia la diona **45**. Cuando la pirrolidina está sustituida en posición C-2 por un grupo éster, se comprobó mediante experimentos de deutерación que la desprotonación es equimolecular entre el protón en α al éster y los protones del acilo. La diona **45** sirvió como intermediario para la preparación de varias pirrolizidinas diferentemente funcionalizadas (Esquema 2.24).

Med. Chem. **2013**, 69, 609. l) S. V. Kauloorkar, V. Jha, P. Kumar, *RSC Adv.* **2013**, 3, 18288. m) A. Xiong, F. Yang, L. Fang, L. Yang, Y. He, Y. Y. -J. Wan, Y. Xu, M. Qi, X. Wang, K. Yu, K. W. -K. Tsim, Z. Wang, *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, 27, 775. n) C. Bhat, S. G. Tilve, *RSC Adv.* **2014**, 4, 5405.

193. a) I. Izquierdo, M. T. Plaza, F. Franco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3933. b) L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2587. c) B. B. Snider, X. Gao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4419. d) S. Chandrasekhar, B. B. Parida, C. Rambadu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7826. e) M. O. Duarte, G. Stedele, M. Pazinato, E. R. de Oliveira, V. L. Eifler-Lima, *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 90. f) C. W. G. Au, R. J. Nash, S. G. Pyne, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 713.

194. En 2010 se describió la síntesis asimétrica de pirrolizidinas e indolizidinas a partir de aldehídos α , β -insaturados e iluros de azometino empleando una secuencia de reacción de 6-8 etapas, véase ref. 135: A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, J. I. Martínez, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2238.

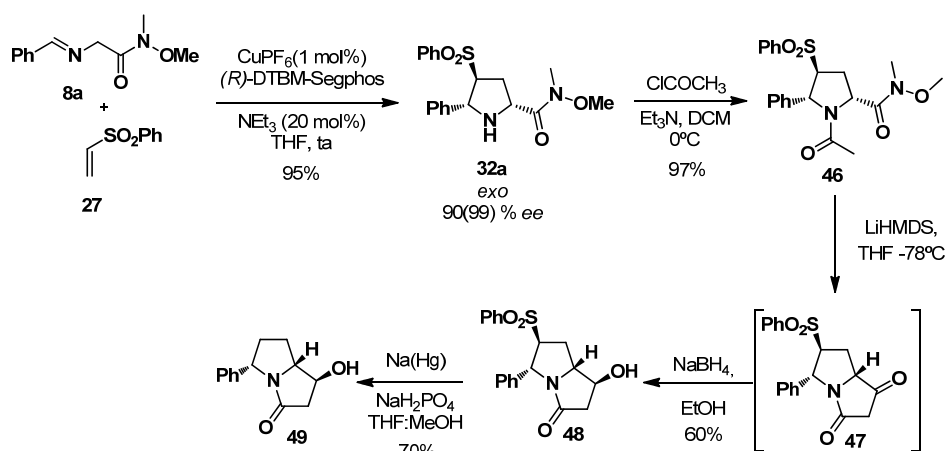
195. A. Murray, G. R. Proctor, P. J. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 291.



Esquema 2.24

Con estos antecedentes, nos propusimos aplicar la metodología desarrollada en el presente capítulo a la preparación enantioselectiva de pirrolizidinas altamente funcionalizadas.

La reacción entre la iminoamida **8a** y la fenilvinilsulfona **27** dio lugar a la pirrolidina **32a** con excelente rendimiento (95%), completa diastereo- y enantioselectividad (90% *ee* que se elevó hasta un 99% tras recristalización). El tratamiento con cloruro de acilo en medio básico condujo a la *N*-acilpirrolidina **46**. El posterior tratamiento con LiHMDS dio lugar a la 1,3-diona **47**, intermedio de reacción inestable que no puede ser aislado, por lo tanto se redujo *in situ* con NaBH₄ en etanol, obteniéndose el compuesto **48**. Por último, se llevó a cabo la eliminación reductora del grupo sulfonilo (Na(Hg)), lo que dio lugar a la correspondiente hidroxipirrolizidina **49** con un rendimiento global del 39% (5 pasos de reacción), sin necesidad de purificar los compuestos intermedios (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

2.6 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

2.6.1. Cicloadición con *N*-metilmaleimida

La configuración absoluta y relativa *exo* ($1R$, $3S$, $3aS$, $6aR$) del aducto **11b**, obtenido mediante la reacción entre la α -iminoamida **3b** y la *N*-metilmaleimida (**10**) se determinó inequívocamente mediante la difracción de rayos X de una muestra enantiopura recristalizada en una mezcla de disolventes *n*-hexano-metanol (Figura 2.7).

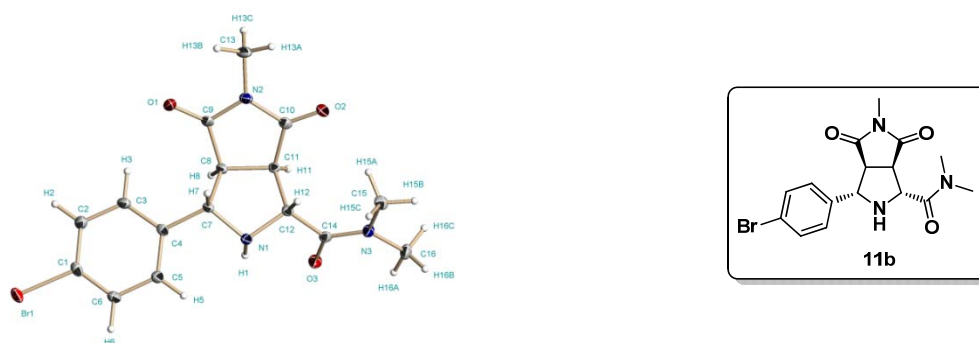


Figura 2.7. Estructura cristalina del aducto *exo*-**11b**

Todas las pirrolidinas obtenidas en las cicloadiciones con *N*-metilmaleimida, **11a-q**, **14a-q**, **15a-b**, siguen el mismo patrón en lo que se refiere a sus constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos. Así, presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C₂-C₃ ($J_{2-3} = 4.7\text{--}5.9$ Hz) y C₅-C₄ ($J_{4-5} = 6.5\text{--}7.9$ Hz), y desplazamientos químicos parecidos para los protones que se encuentran en H-5 (4.07–4.48 ppm) y H-2 (3.90–4.42 ppm) (Figura 2.8). Esta coherencia de datos espectroscópicos permite confirmar que la reacción es *exo*-selectiva en todos los casos estudiados.

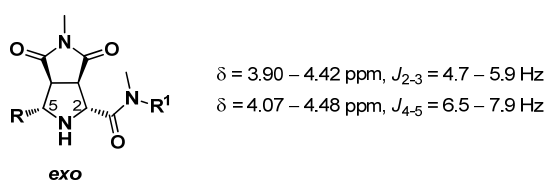
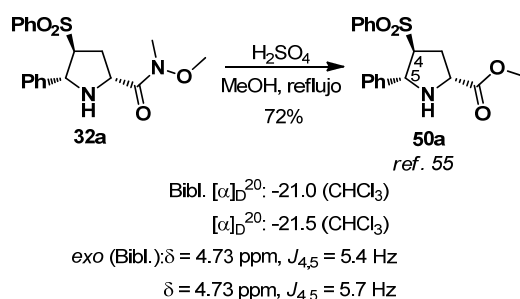


Figura 2.8. Constantes de acoplamiento (J_{2-3} , J_{4-5}) y desplazamiento químicos de H₂ y H₅ (en CDCl₃)

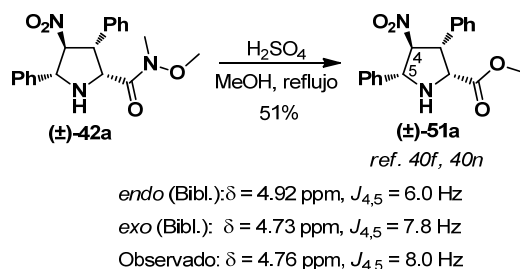
2.6.2. Cicloadición con otros dipolarófilos

La configuración absoluta y relativa de la pirrolidina **32a** se determinó mediante correlación química. Así **32a** se transformó fácilmente en la pirrolidina **50a** mediante tratamiento ácido en metanol (72% rdtó, Esquema 2.26).¹⁹⁶ Se pudo observar que tanto los espectros de RMN como el valor obtenido de rotación óptica coinciden exactamente con los descritos anteriormente para la pirrolidina **50a**,⁵⁵ cuya configuración había sido determinada mediante difracción de rayos X, con lo que se pudo asignar inequívocamente su configuración relativa y absoluta *exo* (2*R*, 4*S*, 5*R*) (Esquema 2.26).



Esquema 2.26

Para determinar la configuración relativa de la pirrolidina (\pm)-**42a** se transformó en el éster metílico **51a** descrito previamente en la bibliografía. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento coinciden con los descritos para el compuesto de configuración *exo* (Esquema 2.27).^{40f,n}



Esquema 2.27

196. R. Shintani, T. Kimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2005**, 48, 3213.

55. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. n) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587.

Por analogía química con los compuestos **32a** y **42a** se ha extrapolado que todas las pirrolidinas que provienen de la cicloadición con dipolarófilos monoactivados (**28a-32a**, **41a-43a**) y diactivados *trans* (**20a-23a**) transcurre igualmente con selectividad *exo*.

2.6.3. Pirrolizidina 49

La estereoquímica de la pirrolizidina final **49** se determinó mediante estudios de resonancia magnética nuclear (experimentos ^1H -RMN y nOe selectivo).^{197,195}

La estereoquímica del carbono C-1 fue determinada por experimentos nOe. Se observó una correlación del 0.8% entre el H-1 con hidrógenos del anillo aromático. Este hecho nos indica que ambos están en la misma cara de la pirrolizidina. De igual manera H-1 presenta una correlación pequeña (0.5%) con el hidrógeno del carbono puente (H-7a), lo que parece indicar que están en disposición *trans*. Si la disposición fuese *cis* al estar en carbonos contiguos la correlación sería mayor como ocurre con el nOe observado entre H₁ y H₂ en disposición *cis* que presenta un valor de 1.9% (Figura 2.9).

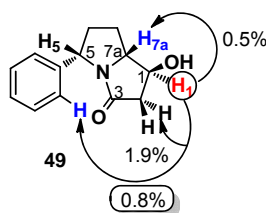


Figura 2.9. Correlaciones significativas para H₁ en el experimento nOe selectivo del compuesto **49**

2.7 ESTUDIOS COMPETITIVOS

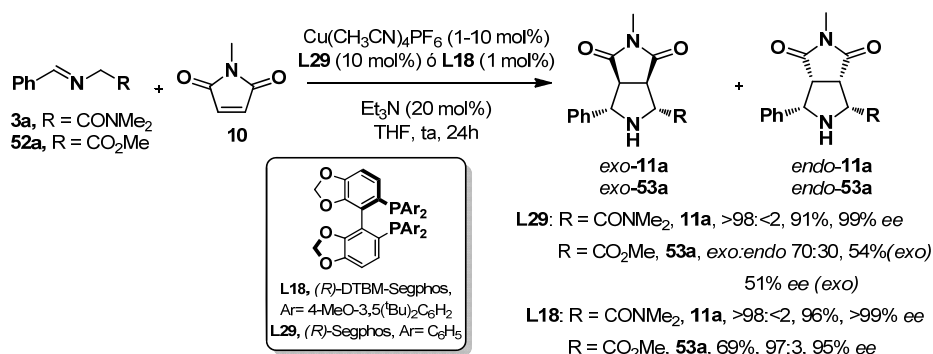
Para estudiar comparativamente la reactividad entre α -iminoésteres y α -iminoamidas se llevó a cabo la reacción entre el α -iminoéster **52a**¹⁹⁸ y la *N*-metilmaleimida en las mismas condiciones de reacción.

197. Estudios sobre la estereoquímica de este tipo de compuestos: a) R. P. Becket, S. G. Davies, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 123. b) N. Galeotti, J. Poncet, L. Chiche, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5370.

195. A. Murray, G. R. Proctor, P. J. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 291

198. Para ver la síntesis de los iminoésteres ver Capítulo 3.

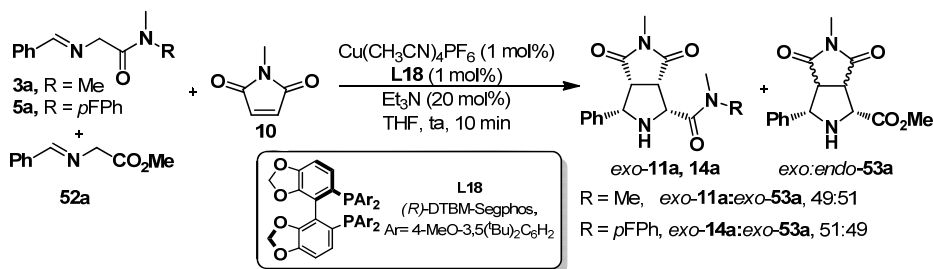
Como se puede observar en el Esquema 2.28 se obtuvo un rendimiento, diastereo- y enantioselectividad claramente menor que para el caso de las amidas (54% rdto, *exo:endo* 70:30, 51% ee) al utilizar (*R*)-Segphos. Cuando utilizamos un ligando más voluminoso como el (*R*)-DTBM-Segphos se obtuvo una completa diastereoselectividad, buen rendimiento (69%) y un exceso enantiomérico del 95%, aunque todavía algo inferiores a los obtenidos a partir de la α -iminoamida **3a**.



Esquema 2.28

A continuación, se realizó un estudio competitivo entre las iminoamidas **3a**, **5a** y el iminoéster **52a** en las condiciones de reacción previamente optimizadas.¹⁹⁹

Para ello llevamos a cabo la reacción entre una mezcla equimolecular de la iminoamida **3a**, el iminoéster **52a** y la *N*-metilmaleimida, utilizando el ligando (*R*)-DTBM-Segphos, obteniéndose una mezcla 49:51 de los dos aductos posibles con sustitución amida o éster. Un comportamiento similar se observó al realizar el mismo experimento con la iminoamida **5a** (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

199. Estos estudios se analizaron por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

De estos resultados se deduce que el α -iminoéster (**52a**) y las α -iminoamidas (**3a** y **5a**) presentan una velocidad de cicloadición muy similar aunque el rendimiento, la diastereoselectividad y la enantioselectividad del proceso es mayor para el caso de las α -iminoamidas.

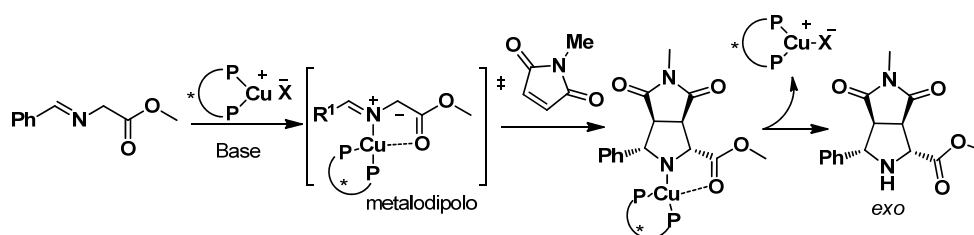
2.8 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Como se indicó en la introducción (capítulo 1) la reacción de cicloadición con α -iminoésteres ha sido ampliamente estudiada.^{200,201}

El mecanismo generalmente aceptado para la reacción^{40b, 181} comienza con la coordinación del complejo metálico al nitrógeno imínico y al carbonilo del éster. El metalociclo formado se desprotona generando un dipolo, que reacciona con el

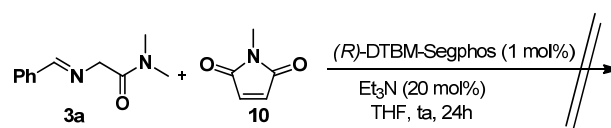
-
200. A lo largo de los años se han propuesto diferentes versiones mecanísticas para esta reacción. Así, Huisgen propuso que la reacción transcurría mediante un mecanismo concertado pericíclico: a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633. Posteriormente, Firestone propuso que la reacción transcurría a través de un intermedio biradicalario: b) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285. Generalmente en muchos casos se acepta que el mecanismo transcurre a través de una reacción concertada entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, al menos con dipolarófilos simétricos: c) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403. d) Ref. 40b: Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. También se ha propuesto la implicación de un mecanismo en dos etapas: adición conjugada y ciclación: e) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6401. f) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1805.
201. Incluso en la actualidad la naturaleza precisa del mecanismo de reacción sigue siendo objeto de debate, llegando en cada caso particular a conclusiones distintas según la estructura del dipolarófilo o producto final (pirrolidinas 2,5-*cis* ó 2,5-*trans*), captura de intermedios de reacción y/o estudios computacionales: a) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 644. b) Ref. 42: R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475. c) F. Neuman, C. Lambert, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3357. d) Ref. 50: S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078. e) F. Freeman, P. Dang, A. C. Huang, A. Mack, K. Wald, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1993. f) Ref. 36: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105. g) Ref. 31e: C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. h) Ref. 32g: X-H Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819. i) A. de Cózar, F. P. Cossío, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 10858. j) Ref. 112b: S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Bada, L. Carrillo, A. de Cozar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7179. k) G. Chen, J. Yang, S. Gao, Y. Zhang, X. -J. Hao, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 1245. l) A. F. Khlebnikov, A. S. Koneva, A. A. Virtseva, D. S. Yufit, G. Mloston, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 453. m) Ref. 96b: E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cozar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 705. n) Ref. 30l: C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.03.013>).
40. b) Calculado para sales de Cu^{II} y ligandos tipo BINAP: Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.
181. H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5405.

dipolarófilo para dar lugar, tras desprotonación y descoordinación del ácido de Lewis la pirrolidina correspondiente (Esquema 2.30).



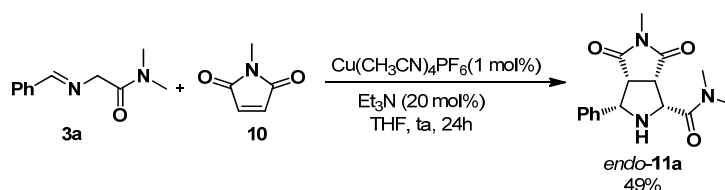
Esquema 2.30

La similitud estructural entre las iminoamidas y los iminoésteres invita a pensar que la reacción de ambos sustratos transcurre a través de mecanismos similares. En primer lugar comprobamos que la coordinación bidentada entre el metal y la iminoamida es fundamental para que la reacción tenga lugar. Para ello comprobamos que en ausencia de metal no existía reacción alguna, aunque sí estuvieran presentes el ligando y la base (Esquema 2.31).



Esquema 2.31

Por otra parte, cuando se llevó a cabo la reacción en ausencia del ligando la reacción tuvo lugar con excelente rendimiento, pero opuesta diastereoselectividad. Se obtuvo únicamente el aducto (\pm)-endo-11a, lo que nos indica la importancia del ligando quiral en el control de la diastereoselectividad del proceso (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

Estos resultados sugieren que la formación de un *N,O*-metalociclo de cinco eslabones entre el complejo metálico y la α -iminoamida es fundamental para que la reacción tenga lugar. Por otro lado, esta coordinación dispone el dipolo en una

conformación tipo W que explicaría la formación exclusiva de las pirrolidinas con configuración 2,5-*cis*.

De igual manera, la aproximación *exo* se verá más favorecida frente a la *endo* al utilizar ligandos voluminosos como el (*R*)-DTBM-Segphos, ya que se minimizaría la interacción estérica entre los grupos arilo de las fosfinas con los sustituyentes de los dipolarófilos (Figura 2.10).⁶²

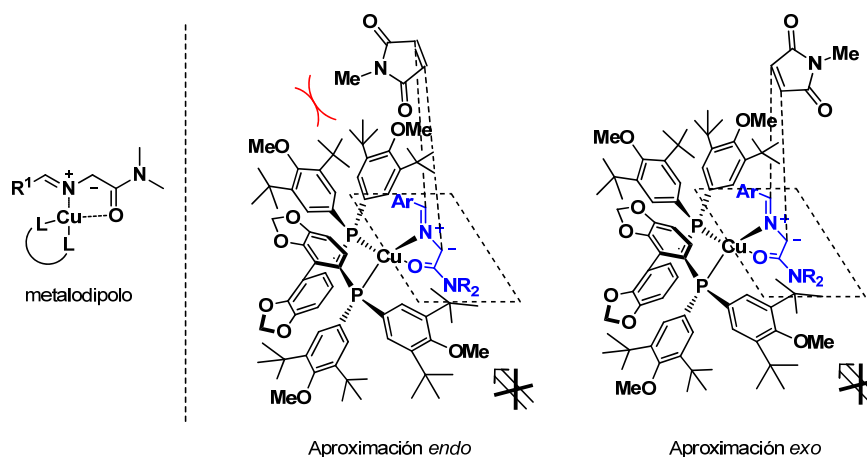
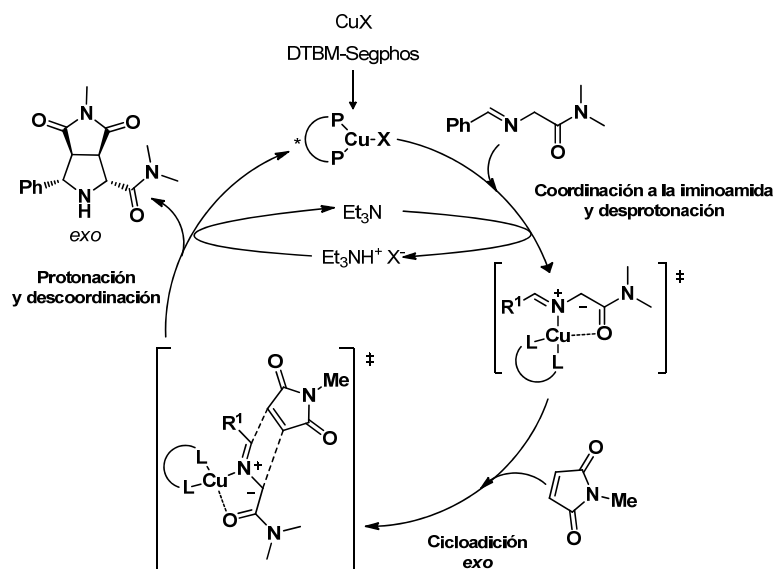


Figura 2.10. Formación del posible metalodipolo y aproximación *endo/exo*

En el Esquema 2.33 se presenta una propuesta mecanística para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre α -iminoamidas y maleimidas conforme a estos planteamientos.

62. Existen diversos precedentes en la bibliografía que indican que las reacciones con el ligando voluminoso (*R*)-DTBM-Segphos tienen a ser altamente *exo*-selectivas y la utilización de ligandos menos voluminosos como el (*R*)-Segphos se favorece la formación del aducto *endo*: R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

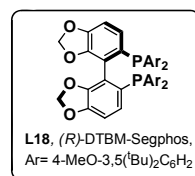
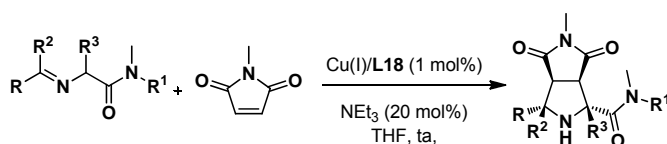
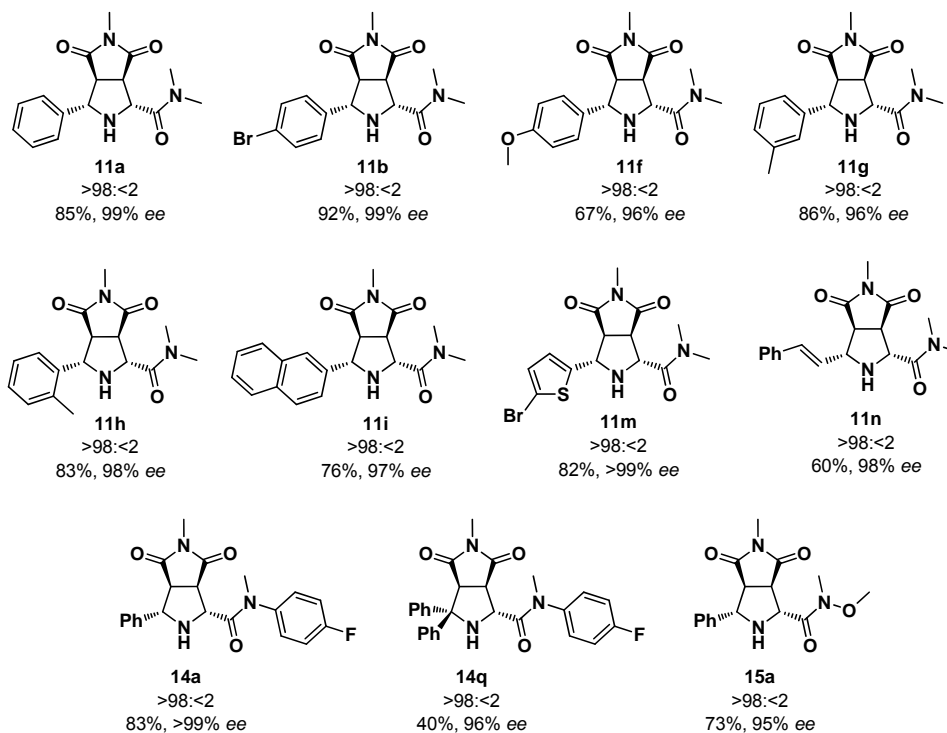


Esquema 2.33

2.9 CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de síntesis de 2-amidopirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoamidas y olefinas activadas. En la reacción con *N*-metilmaleimida, de entre todas las fuentes metálicas y ligandos quirales estudiados, el empleo de la sal de cobre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ en combinación con la familia de ligandos Segphos, condujo a los mejores resultados, obteniéndose únicamente el cicloaducto 2,5-*cis* con elevada diastereoselectividad (aducto *exo*) y enantioselectividad.

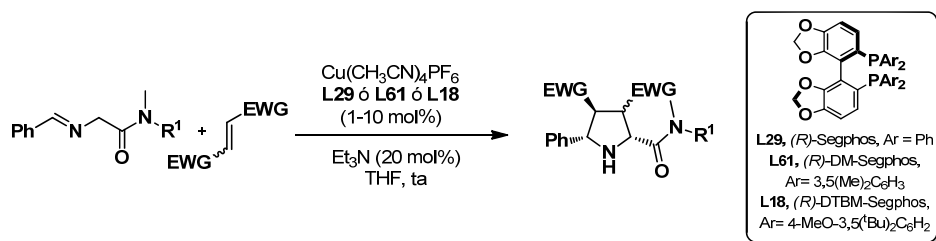
La reacción presentó una gran generalidad con respecto a la sustitución en la iminoamida, obteniéndose en todos los casos las correspondientes α -amidopirrolidinas **11a-11n** con buenos rendimientos (44-98%), *exo*-selectividades (45:55->98:<2) y excelentes enantioselectividades (94->99% *ee*) (Esquema 2.34). El método es compatible con el empleo de cetiminas, obteniéndose pirrolidinas con un centro cuaternario en la posición C-5 (**14q**). Igualmente, el método tolera diferente sustitución en la amida (**14a**, **14q**, **15a-b**) con buenos resultados de reactividad (40-94%), *exo*-selectividad y enantioselectividad (95->99% *ee*).

Ejemplos representativos ^[a][a] Rendimiento y exceso enantiomérico para el aducto *exo*

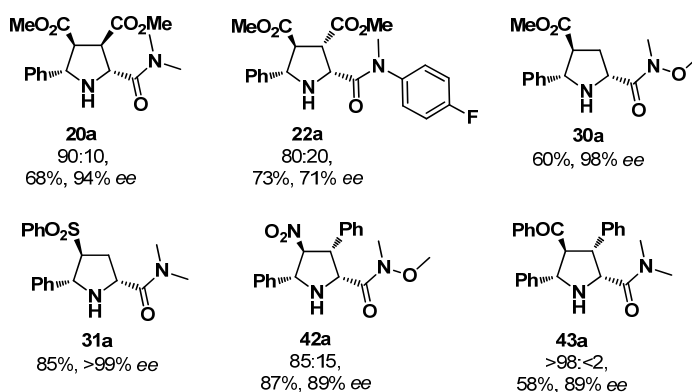
Esquema 2.34

2) El alcance estructural de esta metodología se ha extendido al empleo de otros dipolarófilos monoactivados y diactivados (Esquema 2.35). Para ambos tipos de dipolarófilos los niveles de diastereo- y enantiocontrol son elevados con independencia de la sustitución en la α -iminoamida utilizada. La reacción con los dipolarófilos disustituídos requirió la utilización de ligandos con un menor impedimento estérico, como son el (*R*)-Segphos y el (*R*)-DM-Segphos. En la cicloadición con dipolarófilos monoactivados se obtuvieron los aductos *exo* **30a-31a** como único producto de reacción con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (94-97% *ee*). Los dipolarófilos disustituídos condujeron a

niveles de diastereoselectividad ligeramente inferiores (*ed*: 80:20 \rightarrow 98:<2), manteniéndose la buena enantioselectividad de la cicloadición (70-94% *ee*).



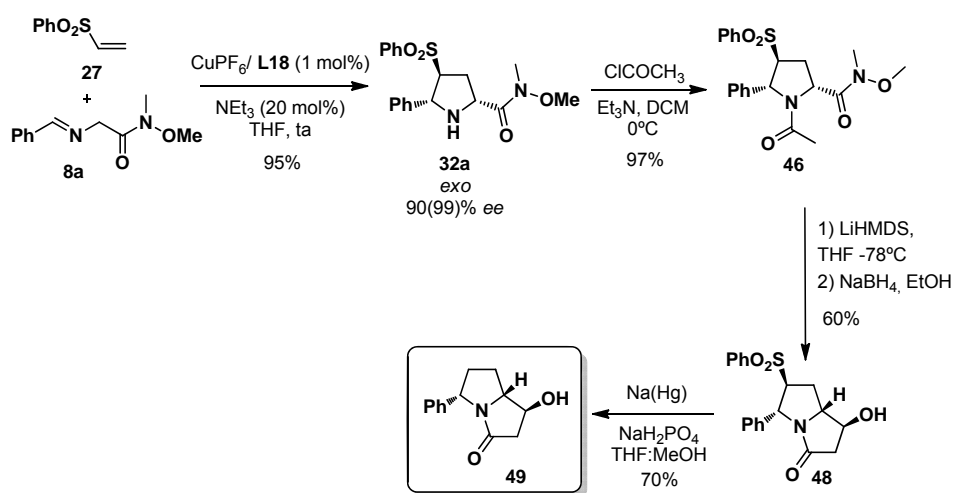
Ejemplos representativos ^[a]



[a] Rendimiento y exceso enantiomérico para el aducto *exo*

Esquema 2.35

3) Se ha ilustrado la utilidad sintética del método mediante la preparación de la 1-hidroxi-3-pirrolizidinona **49**, utilizando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar entre la α -iminoamida **8a** y la fenil vinil sulfona. La pirrolidina así obtenida (**32a**) se transformó mediante una secuencia de 4 pasos de reacción (protección, ataque nucleófilo, reducción y desulfonilación) en la pirrolizidina **49** sin pérdida de enantioselectividad y con un rendimiento global de 39% (Esquema 2.36).



Esquema 2.36

Capítulo 3

*Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica
entre iluros de azometino y alquiliden-
azalactonas*

3.1 PROPIEDADES E INTERÉS DE LAS 4-AMINO-4-CARBOXIPROLINAS

El aminoácido L-glutámico (L-Glu) es uno de los principales responsables de la neurotransmisión en el sistema nervioso central de los mamíferos. Los efectos del glutámico se basan en interacciones con los receptores pre-sinápticos y post-sinápticos.²⁰² Estos se subdividen principalmente en dos clases en función del mecanismo de transducción de la señal: a) receptores ionotrópicos de glutamato, los cuales se caracterizan porque generan una respuesta rápida al abrir o cerrar los canales iónicos (no es selectivo ya que se activa con muchos tipos de cationes, por ejemplo: Na^+ , Ca^{2+} , K^+ y Mg^{2+}); y b) receptores metabotrópicos de glutamato que liberan mensajeros intracelulares mediante la transducción de señales. Estos mensajeros son los que activan o desactivan selectivamente uno de los canales catiónicos intracelulares.

A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado análogos del ácido glutámico con la finalidad de elucidar los requisitos conformacionales de la unión de éste con su receptor.²⁰³ Por lo tanto, las síntesis de análogos del ácido glutámico, sobre todo en su versión asimétrica presentan un extraordinario interés y ha sido objeto de un exhaustivo estudio. Por analogía estructural los primeros en ser estudiados fueron los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)^{204,205} (Figura 3.1). En este campo los análogos de conformación restringida presentan especial interés. Por ejemplo, el (1*R*, 3*R*)-1-amino-1,3-dicarboxiciclopentano fue caracterizado como receptor agonista de NMDA y dentro de este grupo los

202. D. T. Monaghan, R. J. Bridges, C. W. Cotman, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1989**, 29, 365.

203. a) K. Yamanoi, Y. Ohfune, K. Watanabe, P. N. Li, H. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1181. b) K. Curry, M. J. Peet, D. S. K. Magnuson, H. J. McLennan, *Med. Chem.* **1988**, 31, 864. c) K. Shimamoto, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 29, 3803. d) R. Pellicciari, B. Natalini, M. Marinozzi, J. B. Monahan, J. P. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 139. e) K. Shimamoto, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4049. f) R. D. Allan, J. R. Hanrahan, T. W. Hambley, G. A. R. Johnston, K. N. Mewett, A. D. Mitrovic, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2905. g) R. J. Bridges, M. S. Stanley, M. W. Anderson, C. W. Cotman, A. R. Chambedin, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 717. h) K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167. i) N. Langlois, R. Z. Andriamialisoa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3057. j) S. Raghavan, M. Ishida, H. Shinozaki, K. Nakanishi, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5765. k) Y. Ohfune, T. Shinada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127.

204. a) F. Trigalo, D. Buisson, R. Azerad, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6109. b) F. Trigaro, F. Acher, R. Azerad, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5203.

205. S. Nakanishi, *Science* **1992**, 258, 597.

análogos con un átomo de nitrógeno mostraron potente actividad como agonistas de los recetores metabotrópicos del glutamato).²⁰⁶

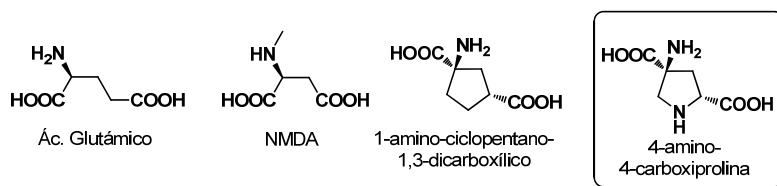


Figura 3.1. Estructuras del ácido glutámico y sus análogos

Con el paso de los años se ha observado que los derivados de 4-amino-2,4-dicarboxipirrolidina son activos en numerosas patologías con severos desórdenes neurodegenerativos (agonistas y antagonistas).²⁰⁷ De igual manera se han empleado este tipo de estructuras para la formación de péptidos, bis-péptidos, oligómeros, oligoenzimas,²⁰⁸ nanoestructuras²⁰⁹ e incluso como organocatalizadores o precursores de catalizadores²¹⁰ en síntesis orgánica (Figura 3.2).

206. D. D. Schoepp, B. G. Johnson, C. R. Salhoff, M. J. Valli, M. A. Desai, J. P. Burnett, N. G. Mayne, J. A. Monn, *Neuropharmacology* **1995**, 34, 843.
207. a) J. A. Monn, M. J. Valli, B. G. Johnson, C. R. Salhoff, R. A. Wright, T. Howe, A. Bond, D. Lodge, L. A. Spangle, J. W. Paschal, J. B. Campbell, K. Griffey, J. P. Tizzano, D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2990. b) J. K. Mukhopadhyaya, A. P. Kozikowski, E. Grajkowska, S. Pshenichkinb, J. T. Wroblewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1919. c) M. Frauli, N. Hubert, S. Schann, N. Triballeau, H. -O. Bertrand, F. Acher, P. Neuville, J. -P. Pin, L. Prézeau, *Mol. Pharmacol.* **2007**, 71, 704. d) A. Pedretti, L. De Luca, C. Sciarrillo, G. Vistoli, *Chem. Med. Chem.* **2008**, 3, 79.
208. a) C. G. Levins, Z. Z. Brown, C. E. Schafmeister, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2807. b) C. E. Schafmeister, Z. Z. Brown, S. Gupta, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1387. c) Z. Z. Brown, C. E. Schafmeister, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1436. d) Z. Z. Brown, J. Alleva, C. E. Schafmeister, *Peptide Science* **2011**, 96, 578. e) Z. Z. Brown, C. E. Schafmeister, *PCT* **2011**, US2011184171 (A1). f) M. Kheirabadi, N. Çelebi-Ölçüm, M. F. L. Parker, Q. Zhao, G. Kiss, K. N. Houk, C. E. Schafmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18345.
209. C. G. Levins, C. E. Schafmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4702
210. Q. Zhao, Y. -H. Lam, M. Kheirabadi, C. Xu, K. N. Houk, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4784. b) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167.

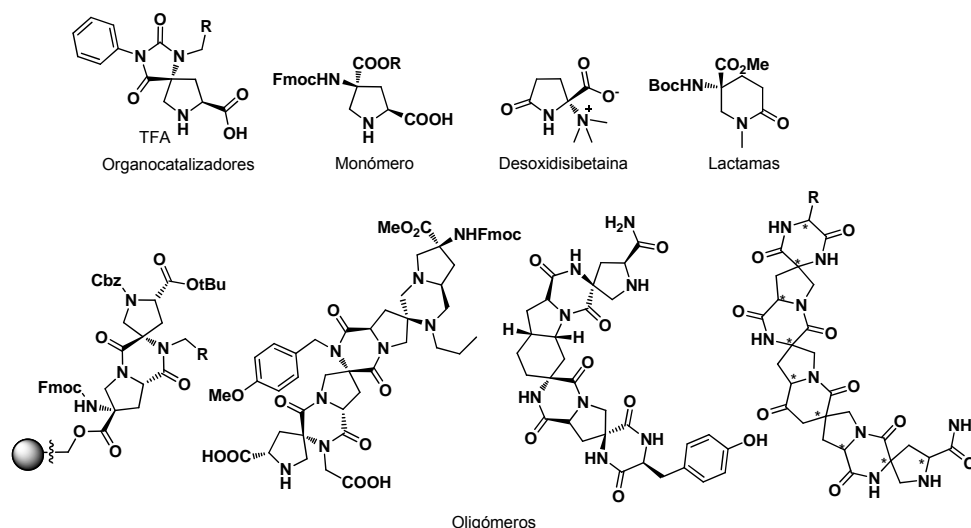


Figura 3.2. Estructuras de monómeros, oligómeros y organocatalizadores derivados del glutamato

Sin embargo, a pesar de la gran utilidad que presentan estos compuestos, los métodos sintéticos desarrollados hasta el momento distan mucho de ser altamente eficaces. En particular, los métodos de síntesis asimétrica descritos en la bibliografía para la preparación de derivados de 4-amino-4-carboxiprolina implican varias etapas de reacción a partir de productos de partida enantiopuros.^{207b, 211,212}

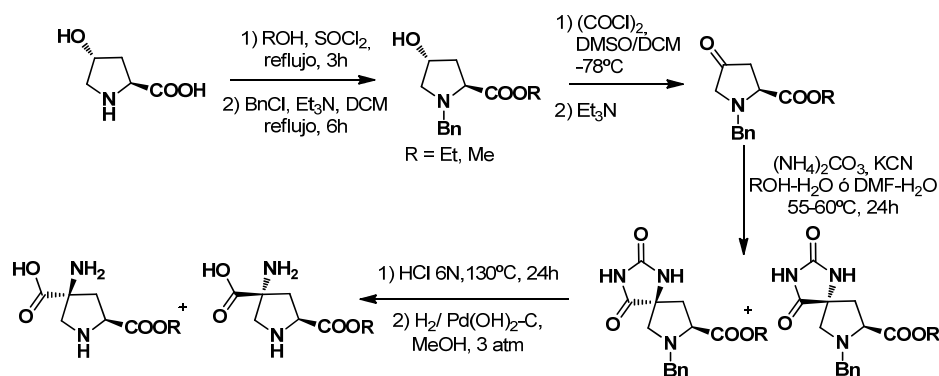
En el esquema 3.1 se recoge un ejemplo ilustrativo, en el que se utiliza la 4-hidroxiprolina como producto de partida. Tras esterificación, *N*-bencilación y oxidación de Swern se obtuvo la 4-oxoprolina intermedia. La posterior reacción de Bucherer-Bergs (tratamiento con cianuro potásico y carbonato amónico)²¹³ dio lugar a una mezcla de espirohidantoínas, que tras hidrólisis ácida e hidrogenolisis condujo a los aminoácidos deseados.

207.b) J. K. Mukhopadhyaya, A. P. Kozikowski, E. Grajkowska, S. Pshenichkin, J. T. Wroblewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1919.

211. a) K. -I Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1641. b) M. J. Valli, D. D. Schoepp, R. A. Wright, B. G. Johnson, A. E. Kingston, R. Tomlinson, J. A. Moon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1985. c) A. P. Kozikowski, G. L. Araldi, W. Tuckmantel, S. Pshenichkin, E. Surina, J. T. Wroblewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1721.

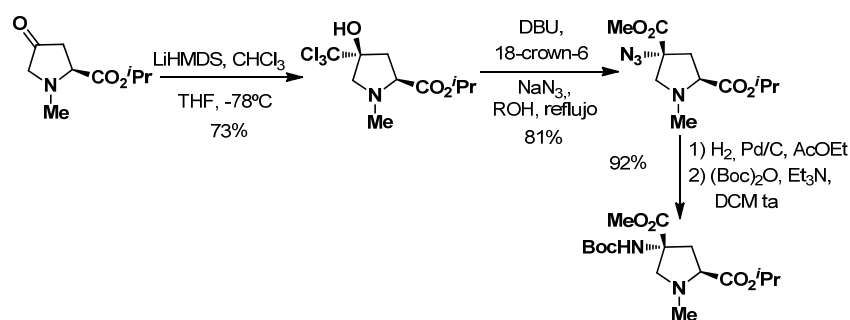
212. M. Katoh, C. Hisa, T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4691.

213. a) J. W. Paschal, J. B. Campbell, K. Griffey, J. P. Tizzano, D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2990. b) C. Domínguez, J. Ezquerro, S. R. Baker, S. Borrelly, L. Prieto, M. Espada, C. Pedregal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9305.



Esquema 3.1

En otro ejemplo, el grupo de Honda²¹² utilizó como etapa clave la reacción de Corey-Link,²¹⁴ que da lugar a la azida intermedia. Posterior hidrogenación y protección de la amina condujo a los derivados de 4-amino-4-carboxiprolina (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

Como se ha indicado anteriormente, una de las estrategias más convergentes para la síntesis de pirrolidinas polisustituidas es la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas. En los últimos años se ha conseguido ampliar significativamente el alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo.^{30d,g,90,102,118} Así, recientemente se han

212. M. Katoh, C. Hisa, T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4691.

214. E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1906.

30. d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, 12, 117. g) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784.

90. M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 428.

descrito varios ejemplos en los que esta metodología se ha aplicado a la construcción de pirrolidinas espirocíclicas mediante el empleo de dipolarófilos con dobles enlaces exocíclicos como alquilidenciclopropanos,⁷² oxoindoles,^{68, 69a, 215} enonas α,α,β -trisustituidas⁷³ y cromanonas^{74, 216} (véase capítulo de introducción).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, sería de gran interés poder llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino empleando dipolarófilos que proporcionasen un aminoácido en la posición C-4 de la pirrolidina, ya que de esta manera, tendríamos acceso a moléculas del tipo 4-amino-4-carboxiprolina en un solo paso de reacción.

3.2 ANTECEDENTES: AZALACTONAS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

3.2.1. Alquil-azalactonas en catálisis asimétrica

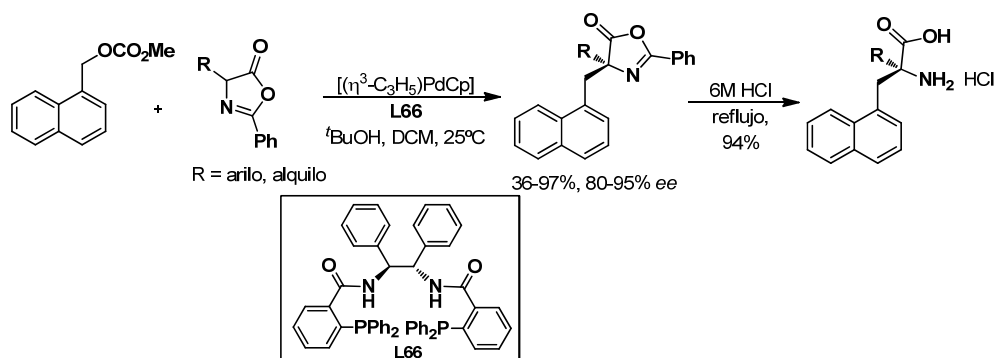
Teniendo en cuenta que las azalactonas se pueden considerar como aminoácidos protegidos,^{217, 218} una metodología bien documentada para la funcionalización de aminoácidos consiste en llevar a cabo transformaciones sintéticas de la azalactona^{219,220,221} y posterior hidrólisis de la misma. En este

-
102. M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9512.
118. A. D. Lim, J. A. Codelli, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 650.
72. T. -L. Liu, Z. -L. He, H. -Y. Tao, Y. -P. Cai, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2616.
68. A. P. Antonchick, C. Gerdin-Reimers, M. Catarinella, M. Scharmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 735.
69. a) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748.
215. Y. Aruna, G. Bhaskar, C. Balachandranb, Simuthub, P.T. Perumal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1839.
73. T. -L. Liu, Z. -L. He, Q. -H. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1713.
74. T. -L. Liu, Z. -L. He, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9600.
216. G. Subramaniyan, R. Raghunathan, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2909.
217. Un método ampliamente utilizado para la obtención de aminoácidos ópticamente puros es la hidrólisis de azalactonas en presencia de enzimas: a) R. -L. Gu, I. Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1953. b) V. Daffe, J. Fastrez, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 3601. c) J. Z. Crich, R. Brieva, P. Marquart, R. -L. Gu, S. Flemming, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3252. d) J. Limanto, A. Shafiee, P. N. Devine, V. Upadhyay, R. A. Desmond, B. R. Foster, D. R. Gauthier, Jr., R. A. Reamer, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2372. e) C. Macovei, P. Vicennati, J. Quinton, M. -C. Nevers, H. Volland, C. Créminonb, F. Taran, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4411.
218. Hidrólisis en presencia de organocatalizadores y catálisis asimétrica: a) C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7479. b) J. -S. Oh, K. I. Kim, C. E. Song, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7983. c) A. J. Metrano, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1542.
219. a) K. Suda, F. Hino, C. Yijima, *Chem. Phar. Bull.* **1985**, 33, 882. b) C.J. Sih, *PCT* **1996**, US005541080A. c) L. Xie, W. Hua, A. S. C. Chan, Y. -C. Leung, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4715. d) G. Danger, A. Michaut, M. Bucchi, L. Boiteau, J. Canal, R. Plasson, R. Pascal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 611.

contexto, las azalactonas se han utilizado como nucleófilos en reacciones de alquilación,²²² bencilación y tiosulfenilación,²²³ adiciones tipo Michael,²²⁴ reacciones tipo Mannich²²⁵ y sustituciones alílicas.²²⁶

En el Esquema 3.3 se recoge un ejemplo reciente del empleo de este tipo de estrategia en catálisis asimétrica.^{223b}

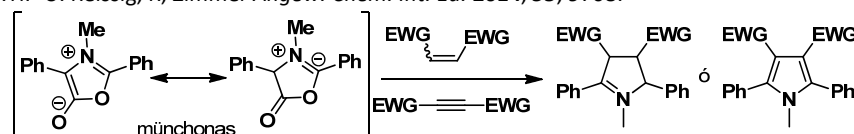
-
220. Para la síntesis de cetonas y heterociclos a partir de azalactonas, véase: a) M. Kolb J. Barth, B. Neises, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1579. b) J. Fischer, C. Kilpert, U. Klein, W. Steglich, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2063. c) C. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Act.* **1986**, 69, 374. d) F. J. Urban, *PCT* **1989**, US4841079A. e) R. Saijo, K. -i. Kurihara, M. Kawase, *Heterocycles* **2013**, 87, 2533. f) Q. Shao, J. Chen, M. Tu, D. W. Piotrowskic, Y. Huang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11098.
221. a) Y. Ying, Z. Chai, H. -F. Wang, P. Li, C. -W. Zheng, G. Zhao, Y. -P. Cai, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3337. b) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308.
222. a) B. M. Trost, C. Jäkel, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4438. b) S. Cabrera, E. Reyes, J. Alemán, A. Milelli, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12031. c) A. -N. R. Alba, X. Company, G. Valero, A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5354. d) Y. -L. Yang, C. -K. Pei, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3349. e) M. Terada, K. Moriya, K. Kanomata, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12586. f) P. Finkbeiner, N. M. Weckenmann, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1326.
223. a) B. M. Trost, L. C. Czabaniuk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5778. b) B. M. Trost, L. C. Czabaniuk, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15210. c) B. Qiao, X. Liu, S. Duan, L. Yan, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 672.
224. a) Z. -C. Geng, X. Chen, J. -X. Zhang, N. Li, J. Chen, X. -F. Huang, S. -Y. Zhang, J. -C. Tao, X. -W. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4738. b) C. -W. Cai, X. -L. Zhu, S. Wu, Z. -L. Zuo, L. -L. Yu, D. -B. Qin, Q. -Z. Liu, L. -H. Jing, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 456.
225. a) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Oi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14088. b) X. Liu, L. Deng, X. Jiang, W. Yan, C. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 876. c) W. -Q. Zhang, L. -F. Cheng, J. Yu, L. -Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4085.
226. A partir de alcoholes alílicos: a) A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 807. b) A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898. c) A. Peschiulli, C. Quigley, S. Tallon, Y. K. Gunko, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6409. d) R. A. Mosey, J. S. Fisk, T. L. Friebe, J. J. Tepe, *Org. Lett.* **2008**, 5, 825. e) X. Yang, G. Lu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2010**, 12, 892. Utilizando bromuros de alilo: f) A. Padway, M. Akiba, L. A. Cohen, J. G. MacDonald, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 695. g) S. Tarí, A. Avila, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 176. A partir de éteres alílicos: h) B. M. Trost, X. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10727. i) B. M. Trost, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7256. j) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 198. k) M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3430. l) A. R. Genady, H. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7180.



Esquema 3.3

Como se indicó en el capítulo de introducción la estructura de azalactona se puede considerar como precursor de un iluro de azometino cíclico. Las azalactonas pueden tautomerizarse proporcionando münchonas,²²⁷ que pueden emplearse como precursores de iluros de azometino en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.²²⁸ Así, cuando la reacción tiene lugar con alquenos se obtienen las correspondientes Δ^1 -pirrolinas,¹¹⁵ mientras que la reacción con alquinos da lugar a los correspondientes pirroles (Esquema 3.4).²²⁹

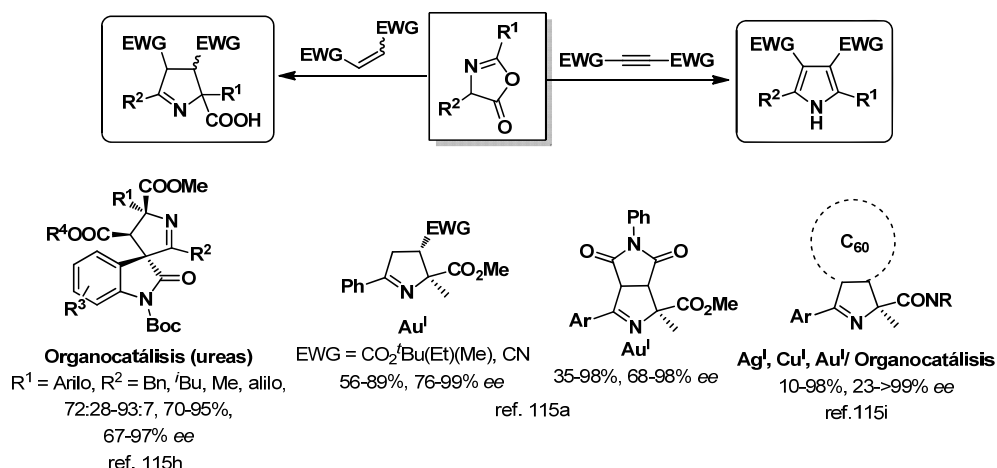
227. H. -U. Reissig, R. Zimmer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9708:



228. Para el uso de azalactonas como iluros de azometino véase el capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral.

115. Para ejemplos en cicloadición 1,3-dipolar, véase: a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 23, 62. d) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2422. e) Ref. 30l: C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorgchem.2014.03.013>). Cicloadición 1,3-dipolar no asimétrica: f) S. Peddibhotla J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12776. g) F. Frébault, M. Luparia, M. T. Oliveira, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5672. Versiones organocatalíticas: h) W. Sun, G. Zhu, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8633. i) J. Marco-Martínez, S. Reboredo, M. Izquierdo, V. Marcos, J. L. López, S. Filippone, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2897.

229. a) R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, *Angew. Chim.* **1964**, 4, 187. b) H. O. Bayer, H. Gotthardt, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2356. c) H. Gotthardt, R. Huisgen, H. O. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 4340. d) Y. Kim, J. Kim, S. B. Park, *Org. Lett.* **2009**, 11, 17. e) K. Harju, N. Manevski, J. Yli-Kauhaluoma, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9702. f) M. S. T. Morin, D. J. St-Cyr, B. A. Arndtsen, E. H. Krenske, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17349.



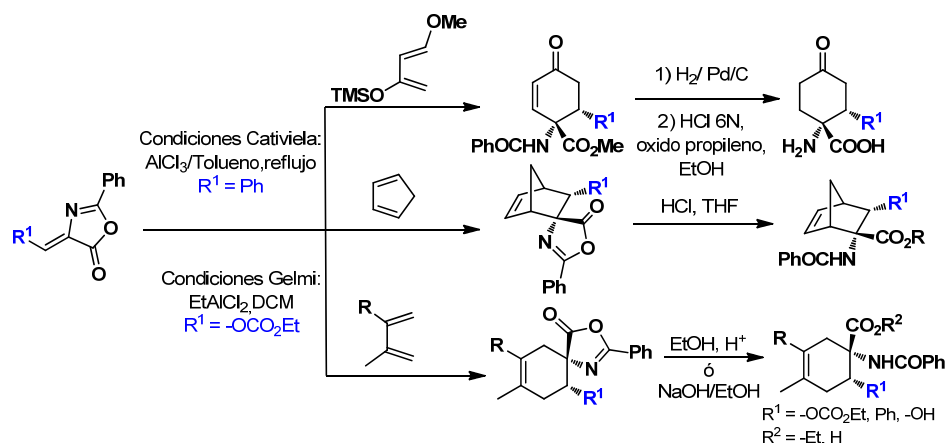
Esquema 3.4

3.2.2. Alquiliden-azalactonas en reacciones de cicloadición

Dada su estrecha relación con la temática del presente capítulo, la utilización de alquiliden-azalactonas en reacciones de cicloadición es de especial relevancia.²³⁰

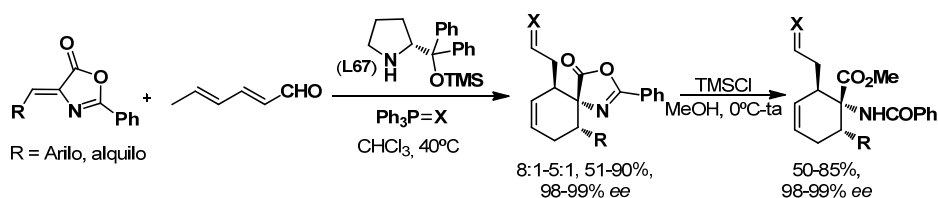
Los grupos de Cativiela^{230a-d} y Gelmi^{230e} describieron los primeros ejemplos de reacción de Diels-Alder entre alquiliden-azalactonas y diferentes tipos de dienos. La versatilidad sintética de los cicloaductos obtenidos se demostró mediante procesos de hidrogenación e hidrólisis ácida (Esquema 3.5).

230. Cicloadiciones [4+2]: a) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas, J. A. Mayoral, *Tetrahedron* **1993**, 47, 677. b) A. Avenzoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12989. c) A. Avenzoza, J. H. Busto, M. París, J. M. Peregrina, C. Cativiela, *J. Het. Chem.* **1997**, 34, 1099. d) E. Buñuel, A. M. Gil, M. D. Díaz-de-Villegas, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6417. e) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, D. Nava, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6429. f) F. Clerici, M. L. Gelmi, S. Pellegrino, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5286. Cicloadiciones [3+2]: g) Y. -Q. Zou, C. Li, J. Rong, H. Yan, J. -R. Chen, W. -J. Xiao, *Synlett* **2011**, 7, 1000. h) D. Wang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2764.



Esquema 3.5

En el 2011 Jørgensen²³¹ desarrolló una versión organocatalítica de esta reacción utilizando 2,4-dienales. El empleo del catalizador de Hayashi-Jørgensen condujo a los correspondientes aductos con excelentes diastereo- y enantioselectividades (Esquema 3.6).

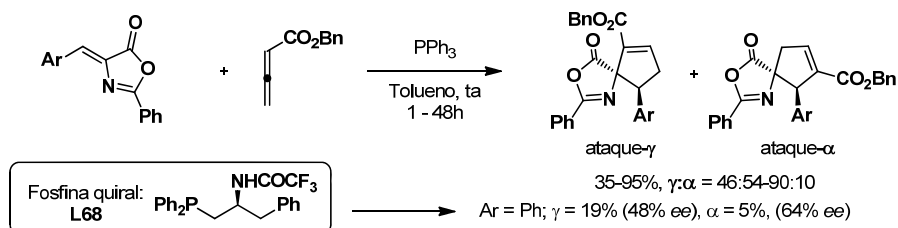


Esquema 3.6

También en 2011, el grupo de Chen^{230g} desarrolló el primer ejemplo de cicloadición [3+2] entre alquiliden-azalactonas y alenoatos en presencia de trifenilfosfina como base de Lewis, obteniéndose buenas diastereoselectividades pero pobres regioselectividades, dando lugar a mezclas de los dos espiroaductos posibles (ataque en γ ó en α del alenoato), con rendimientos variables entre el 35 y 95% dependiendo del sustituyente presente en la azalactona. Cuando la reacción se realizó en presencia de una fosfina quiral se obtuvieron los dos aductos deseados con un moderado enantiocontrol (48% y 64% ee) pero con muy baja reactividad (19% y 5%). Como aplicación práctica se llevó a cabo la síntesis de análogos configuracionalmente restringidos del ácido aspártico (Esquema 3.7).

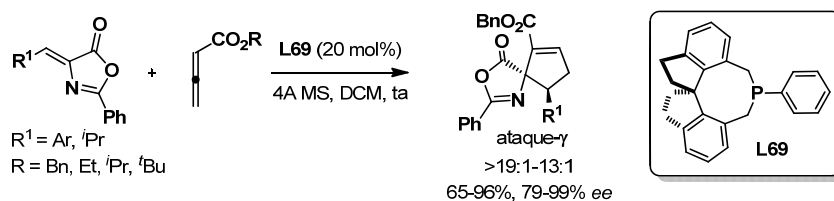
231. H. Jiang, B. Gschwend, Ł. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9032.

230.g) Y. -Q. Zou, C. Li, J. Rong, H. Yan, J. -R. Chen, W. -J. Xiao, *Synlett* **2011**, 7, 1000.



Esquema 3.7

En 2012, el grupo de Shi^{230h} consiguió mejorar significativamente la regioselectividad y enantioselectividad de la reacción. Al utilizar la fosfina quiral **L69** se obtuvo únicamente un producto de reacción (ataque en γ) con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.8).

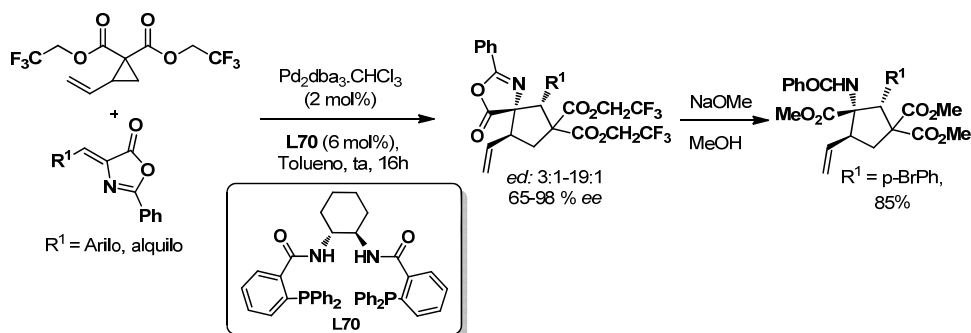


Esquema 3.8

También en 2012 el grupo de Trost²³² demostró que la combinación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y bisfosfinas quirales constituye un catalizador muy eficaz para la generación de 1,3-dipolos a partir de vinilciclopropanos activados. La reacción con alquiliden azalactonas dio lugar a ciclopentanos polisustituídos con buenos rendimientos y de moderadas a buenas diastereo- y enantioselectividades (65-98% ee) (Esquema 3.9).

230. h) D. Wang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2764.

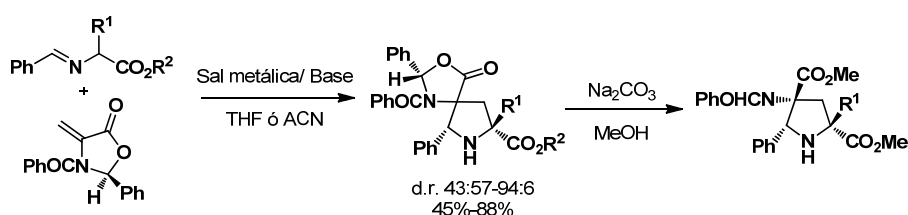
232. B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17823.



Esquema 3.9

Como se acaba de indicar, aunque existen ejemplos de cicloadiciones [3+2] empleando alquiliden-azalactonas como dipolarófilos, son muy escasos los procesos descritos de su reacción con iluros de azometino. De hecho, hasta donde nosotros conocemos, únicamente existen dos ejemplos, ninguno de ellos en catálisis asimétrica.

En 1995, Pyne²³³ y colaboradores describieron el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquiledenoxazolidinonas. En presencia de sales metálicas de Ag o Li y de una base (Et_3N o DBU) se obtuvieron los correspondientes aductos con moderados rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 3.10).

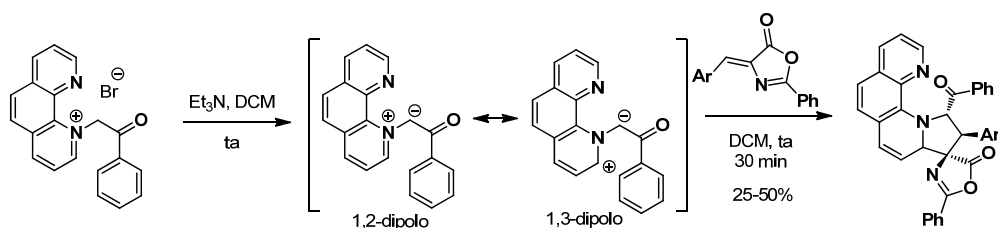


Esquema 3.10

Por último, en el año 2011 Dürüst describió la cicloadición [3+2] entre las alquilidenazalactonas e iluros de azometino no estabilizados derivados de la fenantrolina.²³⁴ En presencia de Et_3N se obtuvieron los correspondientes espiroaductos de estereoquímica *cis* con rendimientos moderados (Esquema 3.11).

233. S. G. Pyne, J. Safaei-G., F. Kolle, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2511.

234. Y. Dürüst, A. Sagirli, F. R. Fronczek, *Mol. Divers* **2011**, 15, 799.



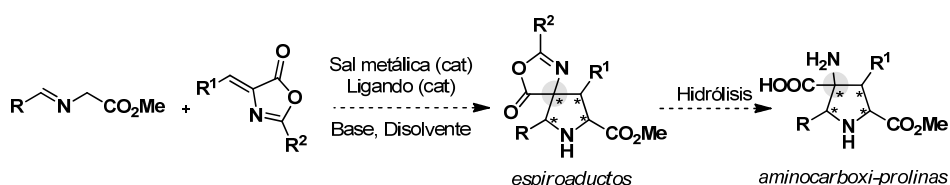
Esquema 3.11

3.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Como se ha indicado anteriormente, la cicloadición 1,3-dipolar es uno de los métodos más eficaces para la síntesis de pirrolidinas. Es importante destacar que la utilización de las alquiliden-azalactonas como dipolarófilos facilitaría la obtención de 4-espiropirrolidinas, que tras hidrólisis nos permitiría preparar 4-amino-4-carboxiprolinas en una única operación sintética.²³⁵

Por lo tanto, nos planteamos como objetivo del presente capítulo el desarrollo de la primera versión catalítica asimétrica de la cicloadición 1,3-dipolar entre alquiliden-azalactonas y α -iminoésteres.

Como punto de partida se emplearían las condiciones de reacción que mejores resultados nos habían proporcionado con otros tipos de iluros de azometino, aunque sin descartar el posible empleo de otros metales y ligandos que pudieran mejorar la reactividad, diastereo- y enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se evaluaría la generalidad estructural del proceso en lo que respecta a la sustitución en el iminoéster y en las azalactonas. Finalmente, se estudiarán los procesos de hidrólisis para obtener los derivados de aminoácidos correspondientes (Esquema 3.12).



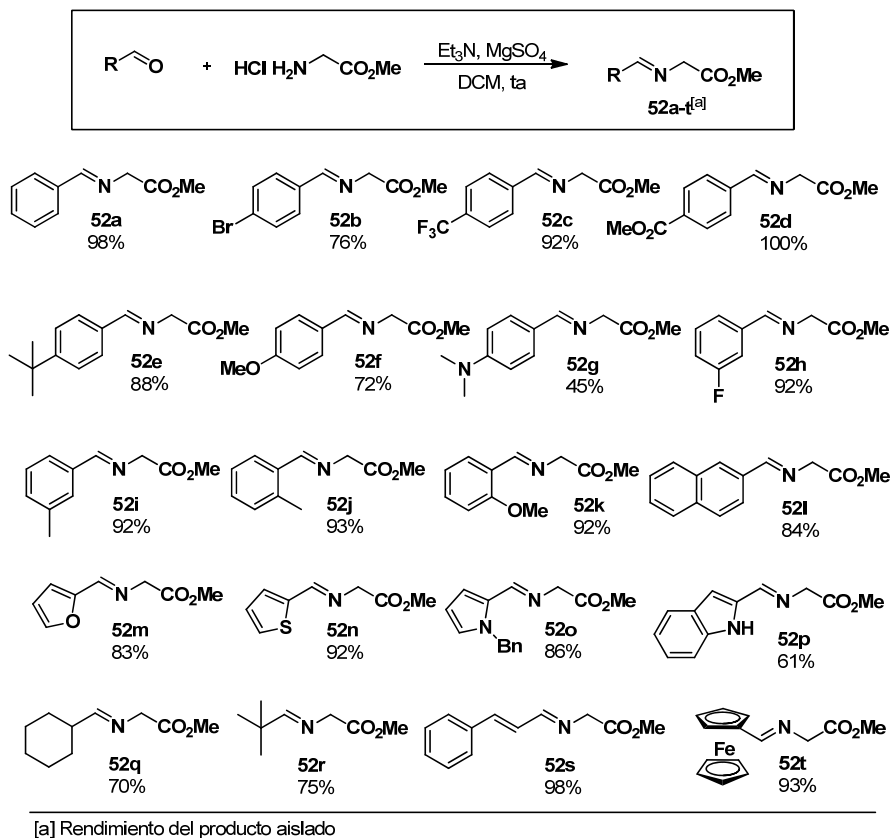
Esquema 3.12

235. Esta metodología supondría una gran mejora sintética ya que como se ha visto en el apartado 3.1, la síntesis de estas moléculas requieren largas secuencias de reacción (7-8 pasos de reacción).

3.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ALQUILIDEN-AZALACTONAS.

3.4.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida

Con el propósito de disponer de una amplia variedad de sustratos, de diferente naturaleza, tanto electrónica como estérica, decidimos sintetizar una colección de α -iminoésteres diferentemente sustituidos. Para su preparación recurrimos a los métodos descritos en la bibliografía.^{36, 40f, 172}



Esquema 3.13

Así, los sustratos **52a-v** se obtuvieron con buenos rendimientos (45-100%) por condensación entre los correspondientes aldehídos y el hidrocloreuro del

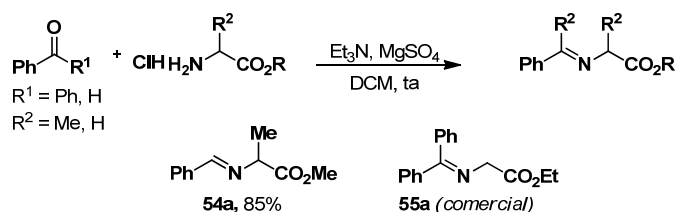
36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

glicinato de metilo en diclorometano, en presencia de trietilamina como base y sulfato magnésico como agente deshidratante (Esquema 3.13).²³⁶

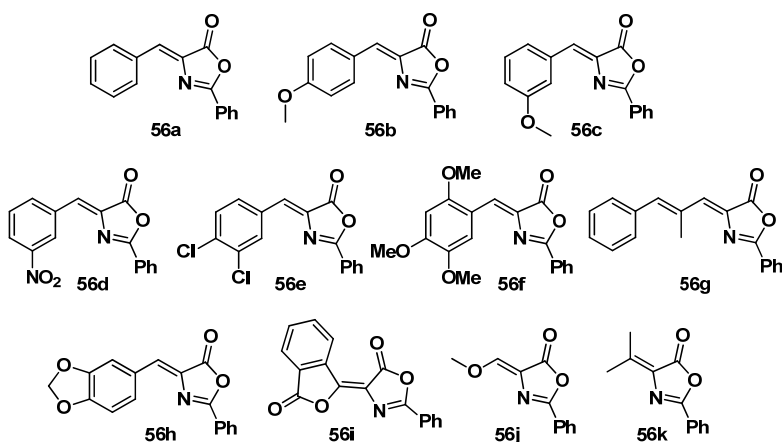
De manera similar se preparó el derivado del alaninato de metilo (**54a**), que proporcionaría el aducto con un centro cuaternario en la posición C-2 de la pirrolidina (Esquema 3.14). La cetimina derivada de la benzofenona y el glicinato de etilo (**55a**) es comercial, por lo que no fue necesaria su síntesis (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

3.4.2. Síntesis de las alquiliden-azalactonas de partida

Para evaluar la generalidad estructural de la reacción con respecto a la azalactona consideramos preparar igualmente una batería de sustratos de diversa naturaleza tanto estérica como electrónica. Las azalactonas **56a-k** mostradas en el Esquema 3.15 son comerciales.



Esquema 3.15

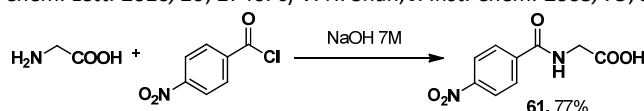
236. Los α -iminoésteres obtenidos se utilizan sin necesidad de purificación previa en la etapa de cicloadición. Pueden almacenarse a baja temperatura (-30°C) durante un largo periodo de tiempo.

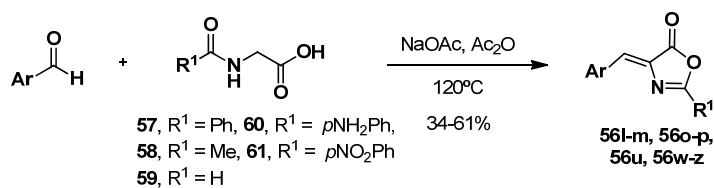
El resto de azalactonas (**56l-z**) se prepararon fácilmente mediante condensación entre el ácido hipúrico y el aldehído correspondiente siguiendo las dos variantes experimentales descritas en la bibliografía.^{237,238}

Método A:^{238a,b,c,232}

Las azalactonas **56l-m**, **56o-p**, **56u**, **56w-z** se prepararon a partir de los aldehídos y derivados del ácido hipúrico correspondientes²³⁹ (**57-61**) en presencia de acetato sódico como base y anhídrido acético como disolvente a elevadas temperaturas (120-140°C). Por lo general los rendimientos obtenidos fueron moderados (34-61%) (Esquema 3.16).

237. Todas las azalactonas sintetizadas tienen estereoquímica Z: a) H. Jendralla, B. Seuring, J. Herchen, B. Kulitzscher, J. Wunner, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12047. b) F. Clerici, M. L. Gelmi, D. Pocar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 726. c) F. M. Bautista, J. M. Campelo, A. García, D. Luna, J. M. Marinas, A. A. Romero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *2*, 227. d) M. A. Mesaik, S. Rahat, K. M. Khan, Z. -Ullah, M. I. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail, A. -u. -Rahman, A. Ahmad, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049. e) S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 425. f) S. Chandrasekhar, P. Karri, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 785. g) B. S. Jursic, S. Sagiraju, D. K. Ancalade, T. Clark, E. D. Stevens, *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 1709. h) V. Smokal, R. Czaplicki, B. Derkowska, O. Krupka, A. Kolendo, B. Saharaoui, *Synth. Metals* **2007**, *157*, 708. i) V. O. Topuzyan, L. G. Arutyunyan, A. A. Oganessian, *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 868. j) K. Maekawa, N. Hishikawa, K. Kubo, T. Igarashi, T. Sakurai, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11267. k) J. Dong, F. Abulwerdi, A. Baldridge, J. Kowalik, K. M. Solntsev, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14096. l) S. -j. Liu, L. Yang, Z. Jin, E. -f. Huang, D. C. C. Wan, H. -q. Lin, C. Hu, *Arkivoc* **2009**, 333. m) V. Taille, K. Hatzade, P. Gaidhane, V. Ingle, *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 295. n) T. Cleary, J. Brice, N. Kennedy, F. Chavez, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 625. o) H. Nakajima, H. Komatsu, H. Iikura, T. Igarashi, T. Sakurai, *Polymer J.* **2010**, *42*, 670. p) R. A. Shah, P. S. Patel, D. K. Trivedi, P. J. Vyas, *Der Pharma Chem.* **2010**, *2*, 117. q) P. S. Patel, R. A. Shah, D. K. Trivedi, P. J. Vyas, *Oriental J. Chem.* **2010**, *26*, 159. r) W. -L. Dong, Z. -X. Liu, X. -H. Liu, Z. -M. Li, W. -G. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1919. s) M. Rostami, A. Khosropour, V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpour-Baltork, *App. Cat. Gen.* **2011**, *397*, 27. t) S. C. Khadse, G. S. Tatele, S. S. Agrawal, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *11*, 292. u) P. Sah, N. Saraswat, M. Seth, *Eur. -J. Chem.* **2011**, *8*, 427.
238. a) H. N. C. Wong, Z. L. Xu, H. M. Chang, C. M. Lee, *Synthesis* **1992**, 793. b) S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 425. c) B. S. Jursic, S. Sagiraju, D. K. Ancalade, T. Clark, E. D. Stevens, *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 1709. d) P. A. Conway, K. Devine, F. Paradisi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2935. e) T. Cleary, T. Rawalpally, N. Kennedy, F. Chavez, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1553. f) M. B. M. Reddy, M. A. Pasha, *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 1895.
232. B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17823.
239. El ácido *p*-nitrohipúrico no comercial se sintetizó siguiendo el método descrito en la bibliografía: a) R. A. Scheuerman, D. Tumelty, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6531. b) S. -K. Anandan, R. D. Gless, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2740. c) V. H. Shah, *J. Inst. Chem.* **2003**, *75*, 59.

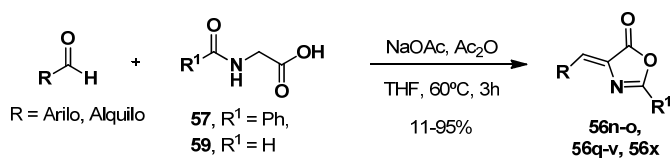




Esquema 3.16

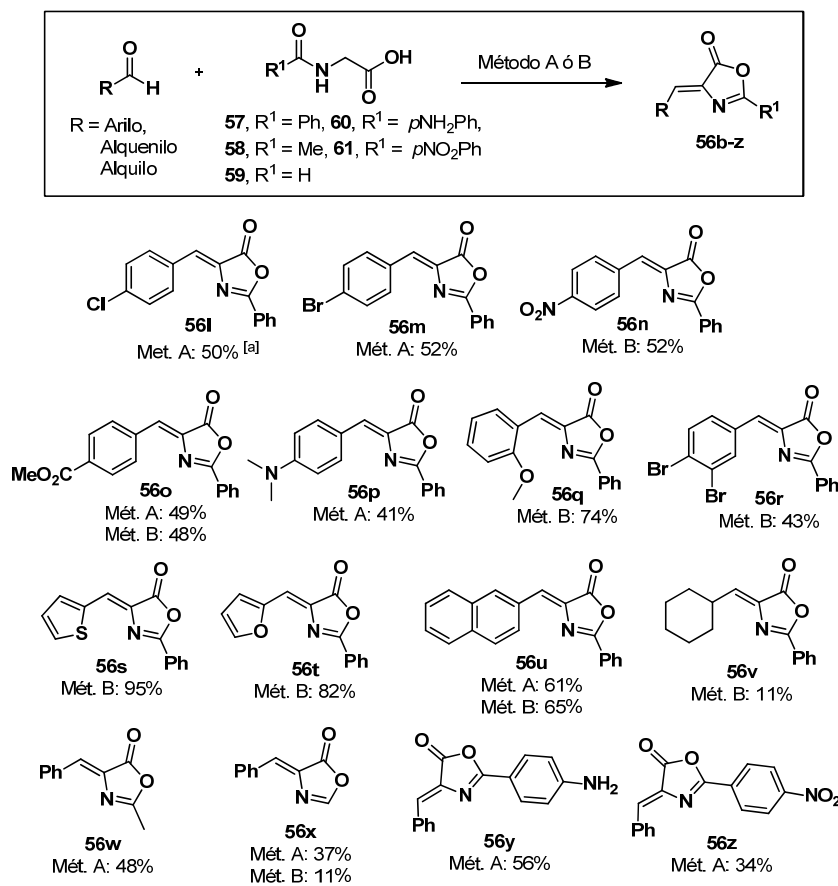
Método B: ^{238a,b,d,e,f,232}

Las azalactonas **56n-o**, **56q-v**, **56x** se prepararon siguiendo un procedimiento similar al anterior pero empleando THF como disolvente a 60°C (Esquema 3.17). Se obtuvieron buenos rendimientos en el caso de las azalactonas con sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos, pero rendimientos muy bajos en el caso de sustituyentes alifáticos. Cuando se emplearon aldehídos alifáticos lineales como el heptanal, no se consiguió obtener la azalactona deseada.



Esquema 3.17

En resumen todas las azalactonas sintetizadas por estos métodos se muestran en el Esquema 3.18.



[a] Rendimiento tras purificación por recristalización en acetona:agua, metanol o etanol caliente, véase parte experimental.

Esquema 3.18

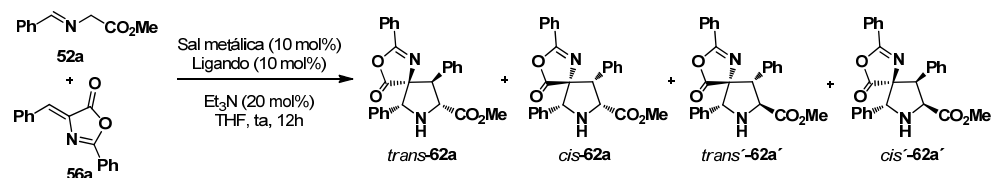
3.4.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Para evaluar la reactividad de las azalactonas en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica elegimos la reacción modelo entre la azalactona **56a** y el iminoéster **52a**. En primer lugar se probó el efecto de la sal metálica y el ligando quiral utilizando Et₃N como base y THF como disolvente (a temperatura ambiente durante 12 horas).

Como se puede observar en la Tabla 3.1 la reacción dio lugar a los correspondientes espiroaductos en prácticamente todas las condiciones ensayadas,

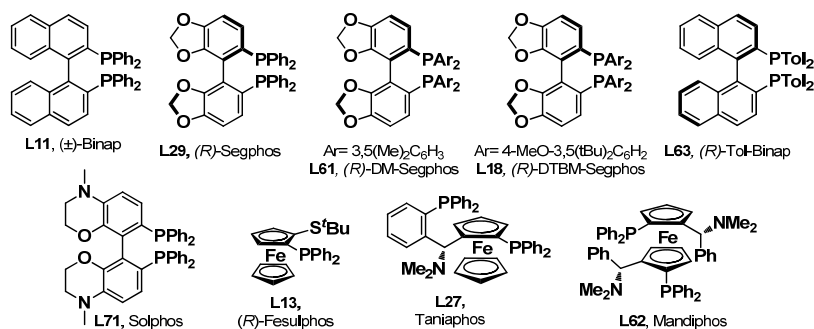
aunque en la mayoría de los casos se obtuvieron mezclas de los cuatro diastereoisómeros posibles.²⁴⁰

Tabla 3.1. Efecto de la sal metálica y el ligando quiral



Entrada	Sal metálica	Ligando	<i>trans</i> : <i>cis</i> : <i>trans'</i> : <i>cis'</i> ^[a]
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	(±)-Binap	18:41:41:0
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	(<i>R</i>)-Segphos	40:37:7:16
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	Taniaphos	mezcla compleja
4	Cu(OAc) ₂	(±)-Binap	27:48:25:0
5	Cu(OTf) ₂	(±)-Binap	27:55:10:8
6	Cu(OTf) ₂	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	38:50:12:0
7	AgOAc	(±)-Binap	8:34:45:13
8	AgOAc	Fesulphos	11:41:48:0
9	AgOAc	(<i>R</i>)-Segphos	10:28:57:5
10	AgOAc	(<i>R</i>)-DM-Segphos	9:20:50:21
11	AgOAc	Solphos	14:23:49:14
12	AgOAc	Mandiphos	34:41:16:9
13	AgOAc	(<i>R</i>)-Tol-Binap	9:28:61:2
14	AgOAc	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	55:25:20:0
15	AgOAc	Taniaphos	52:32:16:0

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

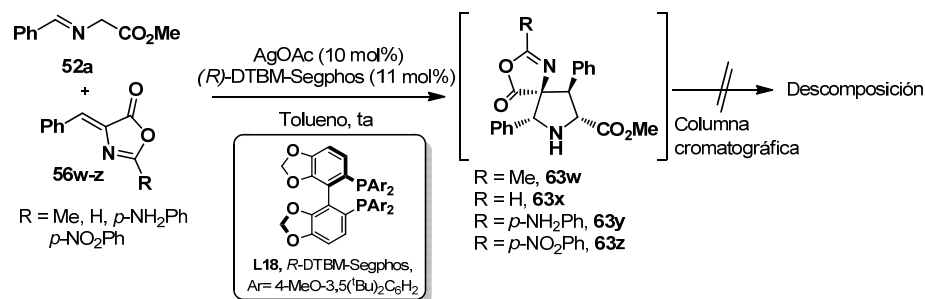


240. La configuración *cis/trans* se refiere a la disposición relativa del grupo éster (C-2) respecto al sustituyente en la posición C-3 de la pirrolidina.

Los mejores resultados se encontraron al emplear las condiciones mostradas en las entradas 6, 9, 13-15. Así, al utilizar $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como sal metálica y (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (entrada 6) se obtuvo una mezcla de los isómeros *trans:cis:trans'* en proporciones 38:50:12. La utilización de la combinación de AgOAc y el ligando (*R*)-Segphos o (*R*)-Tol-Binap dio lugar mayoritariamente el aducto *trans'* en ambos casos (entradas 9 y 13). En cambio al utilizar AgOAc con un ligando con fosfinas más voluminosos como el (*R*)-DTBM-Segphos se obtuvo el diastereoisómero *trans*-**62a** como producto mayoritario (55:25:20, entrada 14). La utilización del ligando Taniaphos también condujo a la formación del aducto *trans* como diastereoisómero mayoritario (entrada 15)

Hasta este momento la optimización de las condiciones de reacción se había realizado únicamente en base a la diastereoselectividad del proceso determinada por resonancia. Cuando se intentó llevar a cabo la purificación de las mezclas de reacción mediante cromatografía en columna²⁴¹ se observó que los espiroaductos eran inestables. Por lo tanto, los productos no pudieron ser aislados para determinar el rendimiento y enantioselectividad.

Para confirmar si esta inestabilidad en columna cromatográfica era específica de los aducto **62**, se llevó a cabo igualmente la cicloadición de otras azalactonas con sustituyentes muy distintos, tales como **56w-z** ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, p\text{-NH}_2\text{Ph}, p\text{-NO}_2\text{Ph}$, Esquema 3.19). Sin embargo, se observó también la misma inestabilidad de los aductos durante el proceso de purificación en columna.



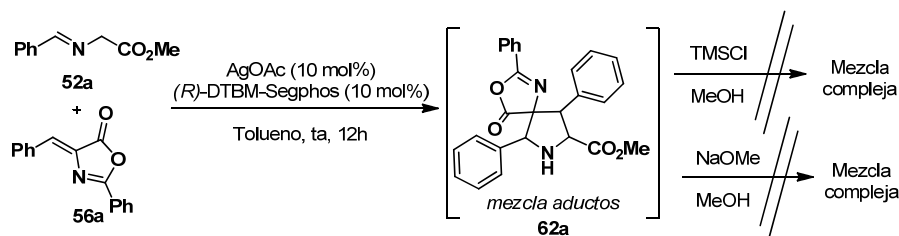
Esquema 3.19

Debido a la labilidad de los aductos nos propusimos abordar la síntesis directa de los correspondientes 4-amino-4-carboxiprolinas llevando a cabo la

241. La purificación cromatográfica utilizando sílica desactivada o alúmina neutra tampoco produjo resultados satisfactorios.

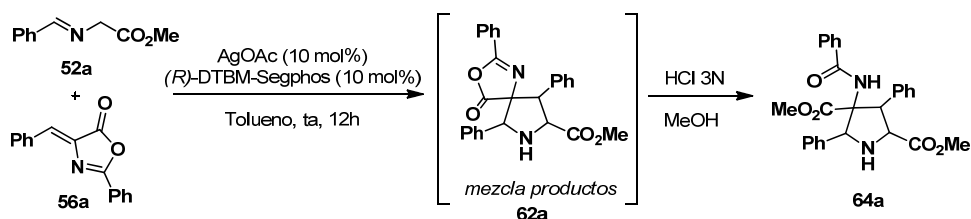
reacción de desprotección de la azalactona sin aislar el espirociclo intermedio. Para ello se ensayaron varios métodos descritos en la bibliografía.^{230, 231}

El tratamiento de la reacción con cloruro de trimetilsililo²³¹ o metóxido sódico^{230c} en metanol dio lugar mezclas complejas de reacción (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

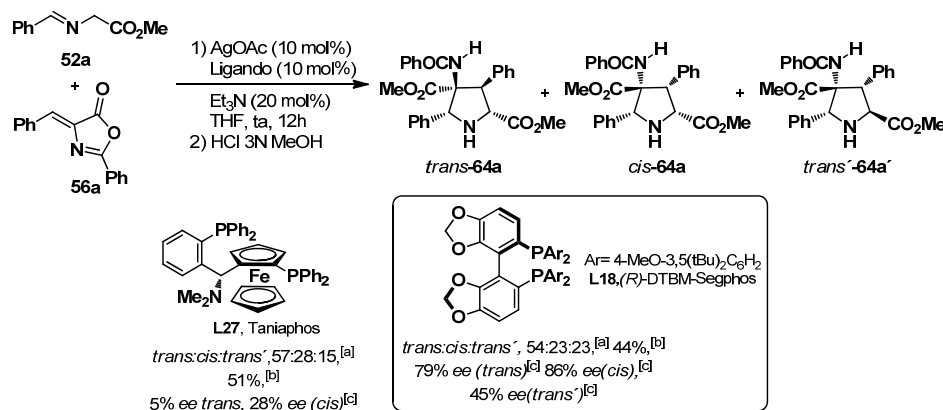
En cambio, cuando se trató con metanol saturado en HCl sí se obtuvo la mezcla de compuestos abiertos deseados **64a**. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se añadió directamente el HCl en MeOH (10 equiv. HCl 3N en MeOH) sobre la mezcla de reacción. Los aductos abiertos **64** pudieron ser purificados sin problemas por cromatografía en columna, lo que nos permitió determinar tanto el rendimiento como la enantioselectividad del proceso (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

- 230.a) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas, J. A. Mayoral, *Tetrahedron* **1993**, 47, 677. b) A. Avenzo, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12989. c) A. Avenzo, J. H. Busto, M. París, J. M. Peregrina, C. Cativiela, *J. Het. Chem.* **1997**, 34, 1099. d) E. Buñuel, A. M. Gil, M. D. Díaz-de-Villegas, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6417. e) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, D. Nava, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6429. f) F. Clerici, M. L. Gelmi, S. Pellegrino, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5286. Cicloadiciones [3+2]: g) Y. -Q. Zou, C. Li, J. Rong, H. Yan, J. -R. Chen, W. -J. Xiao, *Synlett* **2011**, 7, 1000. h) D. Wang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2764.
231. H. Jiang, B. Gschwend, Ł. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9032.

A continuación, utilizando esta estrategia llevamos a cabo la reacción para los casos en los que previamente habíamos obtenido la mejor diastereoselectividad para el aducto *trans*²⁴² (Esquema 3.22).



[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna de la mezcla inseparable *trans:cis*. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA ó IC).

Esquema 3.22

Al emplear AgOAc y (R)-DTBM-Segphos como ligando se obtuvo una relación de diastereoisómeros (*trans:cis:trans'* 54:23:23) pudiéndose aislar la mezcla de productos *trans:cis*²⁴³ con un rendimiento moderado (44%) y buena enantioselectividad (79% ee, *trans*-64a y 84% ee, *cis*-64a). Cuando se utilizó la combinación AgOAc/Taniaphos como catalizador los excesos enantioméricos obtenidos fueron significativamente más bajos.

A continuación se realizó un breve estudio de optimización de condiciones (base, disolvente y temperatura) empleando AgOAc como fuente metálica y (R)-DTBM-Segphos como ligando. Estos resultados se muestran en la Tabla 3.2.

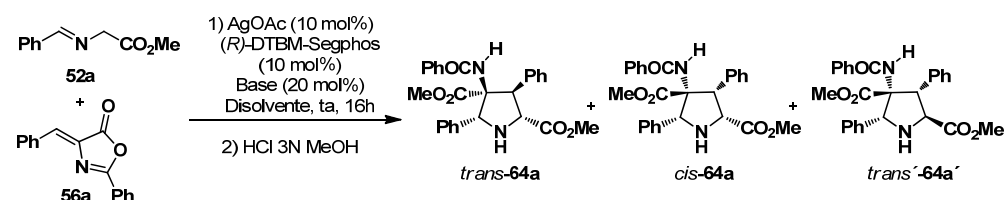
Al utilizar DCM como disolvente se observó una pérdida de diastereoselectividad (entrada 1). Al contrario, cuando se empleó tolueno como disolvente mejoró ligeramente tanto la diastereo- como la enantioselectividad (entrada 2). Esta mejora fue mucho más pronunciada en ausencia de base, alcanzando una relación *trans:cis* 80:20 con un rendimiento del 62% y buena enantioselectividad (95% ee *trans* y 76% *cis*) (entrada 3).

242. El estudio de la serie *trans'* se discutirá en el apartado 3.4.6.

243. La mezcla de productos *trans:cis* no pudo ser separada por cromatografía en columna en ninguna de las condiciones ensayadas.

También evaluamos el efecto de la temperatura; cuando se llevó a cabo la reacción a -10 °C se obtuvo una elevada diastereoselectividad (97:3) con un 74% de rendimiento y elevado exceso enantiomérico (99% *ee trans*, 82% *ee cis*, entrada 4). Al disminuir la temperatura a -40 °C se observó un descenso de la reactividad incluso cuando se incrementaron los tiempos de reacción (41% rdto) (entrada 5).

Tabla 3.2. Efecto de la sal metálica, base, disolvente y temperatura



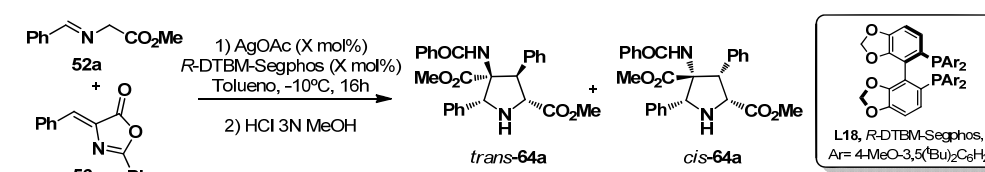
Entrada	Base	Disolvente	Temp. (°C)	<i>trans</i> : <i>cis</i> : <i>trans'</i> ^[a]	Rdto(%) ^[b] (<i>trans</i> : <i>cis</i>)	<i>ee</i> (%) ^[c] (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	Et ₃ N	DCM	25	49:29:22	53	94:84
2	Et ₃ N	Tolueno	25	65:20:15	42	96:99
3	--	Tolueno	25	80:20:0	62	95:76
4	--	Tolueno	-10	97:3:0	74	99:82
5	--	Tolueno	-40 ^[d]	97:3:0	41	>99:93

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna de la mezcla *trans*:*cis* que no pudo ser separada por columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). [d] 72 horas de reacción.

En resumen las mejores condiciones encontradas para la reacción entre la azalactona **56a** y el iminoéster **52a** consisten en la utilización de AgOAc como sal metálica, (*R*)-DTBM-Segphos como ligando en tolueno a -10°C. Una vez establecido el sistema catalítico óptimo, pasamos a evaluar el estudio de la carga catalítica. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.3.

La carga catalítica se pudo disminuir hasta un 5 mol% sin observar variación en la diastereo- y enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, al bajar la carga catalítica hasta un 3 mol% se apreció un descenso en la reactividad teniéndose que aumentar significativamente los tiempos de reacción para mantener similares valores de rendimiento (66% rdto). Por último, al emplear un 1 mol% de catalizador la reacción no tuvo lugar tras 148 horas.

Tabla 3.3. Estudio de la carga catalítica



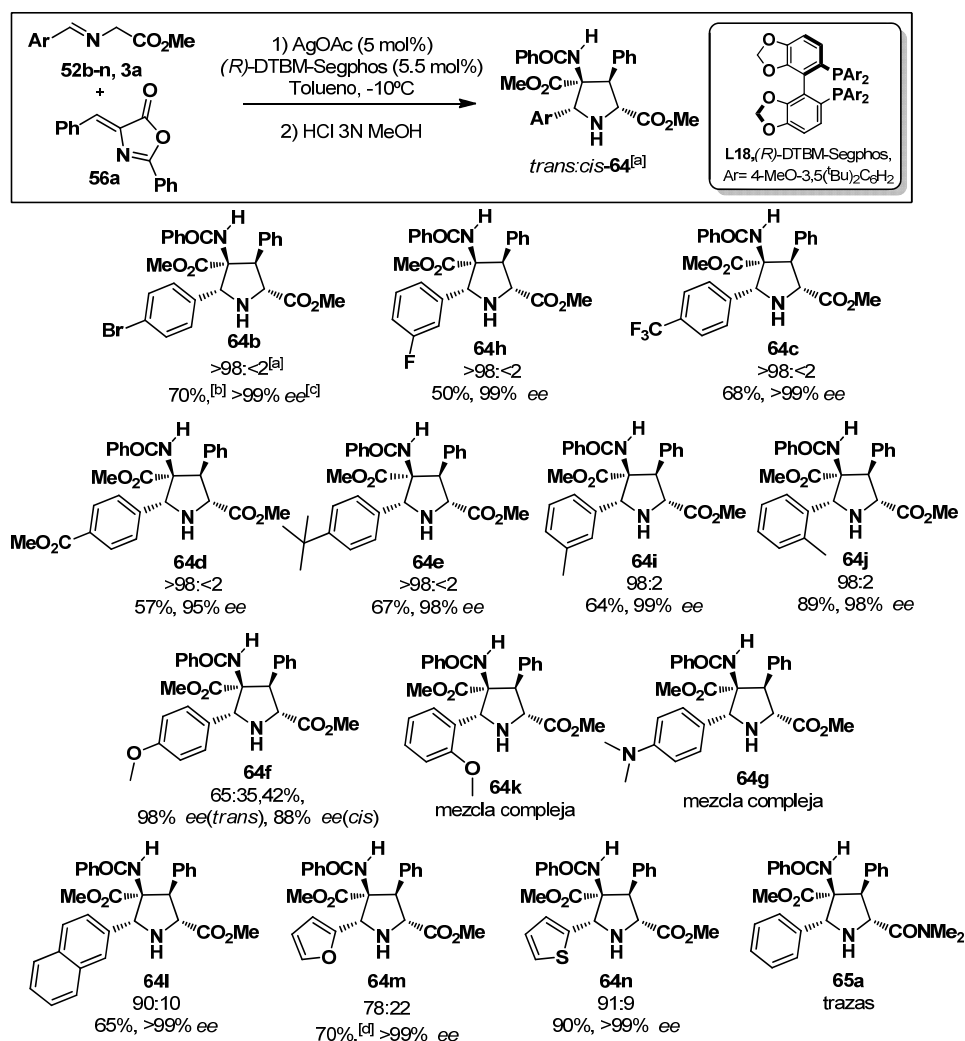
Entrada	Carga catalítica (X)	Tiempo (h)	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^[a]	Rdto(%) ^[b] (<i>trans</i> : <i>cis</i>)	ee(%) ^[c] (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	10	16	97:3	74	99:82
2	5	16	98:2	66	99:74
3	3	48	95:5	63	99:90
4	1	148	no reacción	--	--:--

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna de la mezcla inseparable *trans*:*cis*. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA).

3.4.4. Alcance estructural de la reacción entre alquiliden-azalactonas con α -iminoésteres. Sustitución en el α -iminoéster.

Tomando como condiciones óptimas de reacción el empleo de AgOAc como fuente metálica (5 mol%) y (*R*)-DTBM-Segphos como ligando, en tolueno a -10 °C, pasamos a evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto a la sustitución en el iluro de azometino. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 3.23. Para la gran mayoría de los iminoésteres derivados de aldehídos aromáticos, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático, se observó una elevada reactividad, diastereoselectividad (en muchos casos se obtuvo exclusivamente la pirrolidina *trans*-64a) y enantioselectividad.

El método es compatible con la utilización de iminas portadoras de anillos aromáticos con sustituyentes pobres en electrones, como halógenos (aductos 64b y 64h), trifluorometilo (64c) o éster metílico (64d). De igual modo, se obtuvieron buenos resultados al utilizar derivados aromáticos ricos en electrones con restos alquilo como el metilo y *terc*-butilo, 64e, 64i-j) independientemente de la posición en el anillo (*orto*, *meta* o *para*). En todos los casos se obtuvieron las pirrolidinas *trans* con buenos rendimientos (50-90%) y elevadas enantioselectividades (95->99% ee).



[a] Relación *trans:cis* determinado por ^1H -RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna del aducto *trans*. [c] Excesos enantioméricos determinados por HPLC para el compuesto *trans*. [d] Rendimiento aislado para la mezcla *trans:cis*.

Esquema 3.23

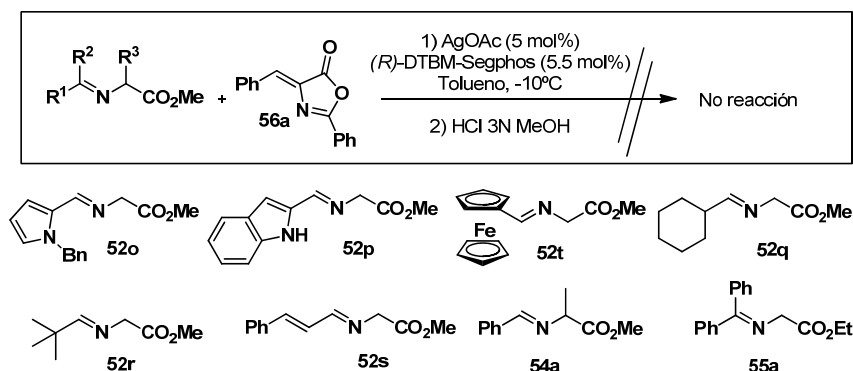
El empleo de sustratos con sustituyentes con mayor capacidad donadora y coordinante condujo a un descenso de la reactividad y diastereoselectividad (productos **64f**, **64k** y **64g**). La imina **52f** con un grupo metoxi en posición *para*, condujo a una mezcla 65:35 de diastereoisómeros **64f** con un 42% de rendimiento. Cuando se utilizaron las iminas **52k** y **52g** con un grupo *orto*-metoxi y *para*-dimetilamina, respectivamente, se obtuvieron mezclas complejas de reacción.

Al emplear el iminoéster **52l** derivado del 2-naftaldehído se observó una ligera disminución de la diastereoselectividad (*trans:cis*, 90:10) aunque se mantuvo la buena enantioselectividad del proceso (>99% *ee*, *trans*-**64l**).

Sustratos con sustituyentes heteroaromáticos como el 2-furil (**52m**) y 2-tienil (**52n**) dieron lugar a las correspondientes pirrolidinas **64m** y **64n** con elevados rendimientos (70 y 90%), completas enantioselectividades pero diastereoselectividades *trans:cis* ligeramente inferiores.

Por último, y dado que anteriormente se había desarrollado el uso de α -iminoamidas como precursores de iluros de azometino (véase capítulo 2), decidimos realizar la cicloadición entre la α -iminoamida **3a** y la azalactona **56a**. Sin embargo, tan sólo se observaron trazas del producto deseado al llevar a cabo la reacción de cicloadición.

Finalmente, en el Esquema 3.24 se recogen los iminoésteres que no dieron lugar a los aductos deseados. Así, no se observó reacción de cicloadición cuando se emplearon iminas sustituidas con heterociclos o sistemas aromáticos muy ricos en electrones (**52o**, **52p** y **52t**), así como con un resto alquenilo (**52s**) lo que manifiesta la sensibilidad de la cicloadición a los efectos electrónicos en el α -iminoéster. Asimismo, la reacción es muy sensible a efectos estéricos, no observándose reacción en el caso de los sustratos más impedidos, con restos alquilo (**52q** y **52r**) o con sustitución adicional (derivado de la alanina **54a** y cetimina **55a**).



Esquema 3.24

3.4.5. Alcance estructural de la reacción entre alquiliden-azalactonas con α -iminoésteres. Sustitución en la azalactona

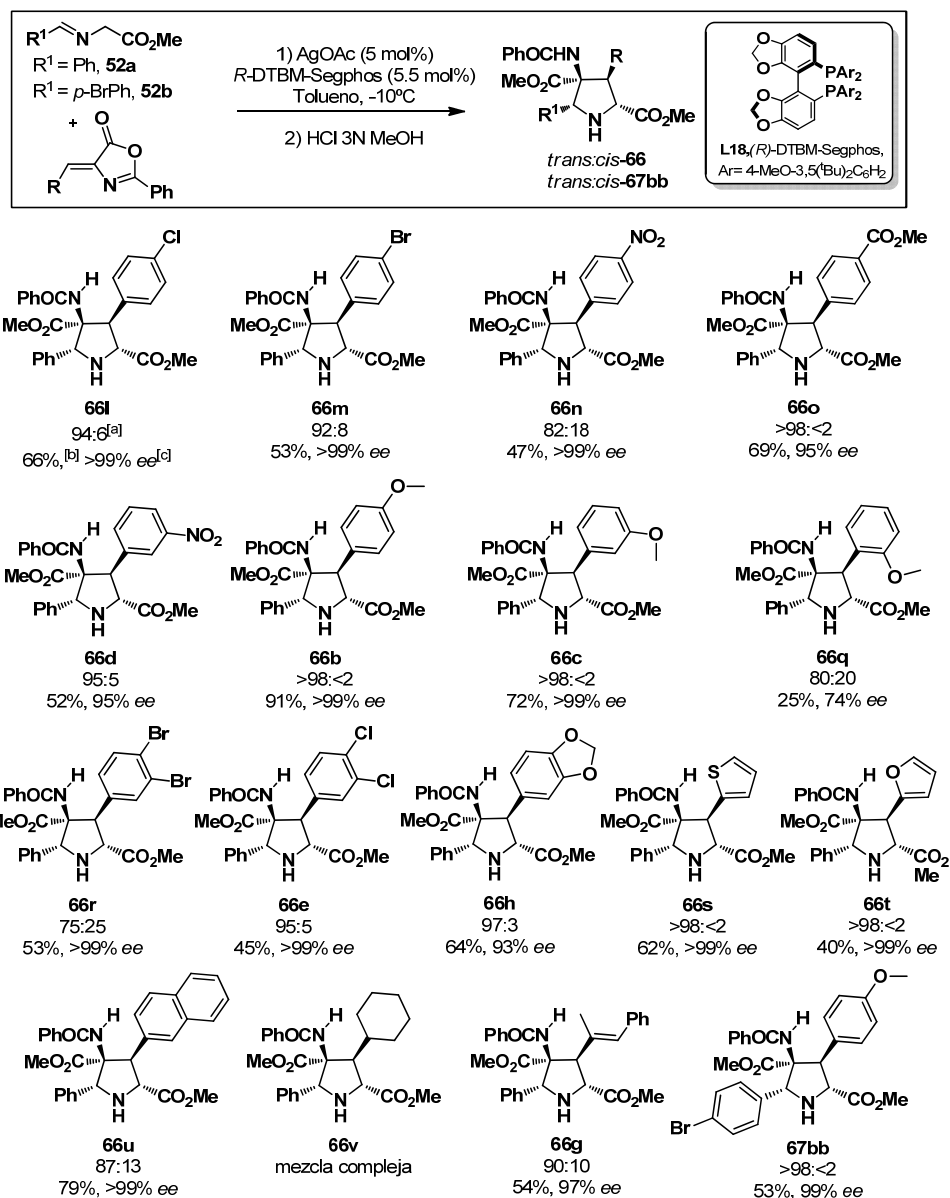
A continuación pasamos a estudiar el alcance estructural de la reacción con respecto a la sustitución en la azalactona (Esquema 3.25). La reacción mostró elevados niveles de reactividad, diastereo- y enantiocontrol para prácticamente la totalidad de las arilazalactonas ensayadas, independientemente de la sustitución en el anillo aromático.

Así, pudimos comprobar que el método es compatible con la utilización de azalactonas con sustituyentes aromáticos pobres en electrones, como halógenos (productos **66l** y **66m**), nitro (**66d**, **66n**) o éster metílico (**66o**), obteniéndose los aductos con rendimientos aceptables (47-69%) y buenas diastereo- y enantioselectividades (82:18->98:<2, 95->99% *ee*). Para el caso de los sustituyentes ricos en electrones como el metoxi (**66b**, **66c**) se obtuvieron excelentes resultados para los sustratos con sustitución en *meta* o *para*, (aductos **66b** y **66c**, *trans:cis* >98:<2, >99% *ee*). En cambio, la sustitución en la posición *orto* del anillo dio lugar al correspondiente aducto **66q** con una disminución en la reactividad, diastereoselectividad (25%, *ed*: 80:20) y enantioselectividad (74% *ee*).

Se observó una ligera disminución en el rendimiento (45-64%) y diastereoselectividad (75:25-97:3) cuando se incorporó un segundo sustituyente al anillo aromático de la azalactona, manteniéndose el excelente exceso enantiomérico (aductos **66e**, **66h** y **66r**).

Las azalactonas con sustituyentes heteroaromáticos (**56s-t**) dieron lugar a los aductos deseados (**66s-t**) con rendimientos moderados (40-62%) y prácticamente total *trans*-selectividad y enantiocontrol. Al utilizar la azalactona sustituida con el grupo 2-naftilo se obtuvo el aducto deseado (**66u**) con elevado rendimiento (79%), diastereoselectividad (87:13) y completa enantioselectividad.

Igualmente, estudiamos la influencia de sustituyentes alquílicos y alquenílicos (**56g** y **56v**). Para azalactonas con sustituyentes alquenílicos se obtuvo el cicloaducto deseado con un rendimiento del 54%, una elevada diastereo- y enantioselectividad (90:10, 97% *ee*, aducto **66g**). En cambio, al utilizar un sustituyente alifático se obtuvieron mezclas complejas de reacción (**66v**).

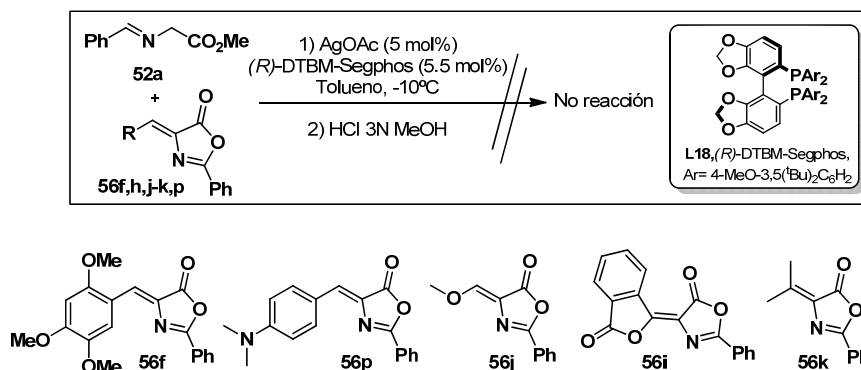


[a] Relación *trans:cis* de los aductos **66** determinada por ^1H -RMN. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna para los aductos *trans*. [c] Determinado por HPLC para los aductos *trans*-**66**.

Esquema 3.25

También se llevó a cabo la reacción entre el iminoéster *p*-bromosustituido (**52b**) y la azalactona **56b**, obteniéndose el cicloaducto deseado con un 53% de rendimiento, completa diastereoselectividad y elevado exceso enantiomérico (99% ee, aducto **67bb**).

Por último, indicar que la reacción no tuvo lugar cuando se utilizaron azalactonas **56f**, **56j** y **56p**, así como al emplear alquiliden-azalactonas α,α -disustituidas (**56h** y **56k**) (Esquema 3.26). Estos resultados indican nuevamente la limitación del proceso cuando se emplean sustratos muy ricos en electrones o con mayor impedimento estérico.



Esquema 3.26

3.4.6. Reacción de desprotección

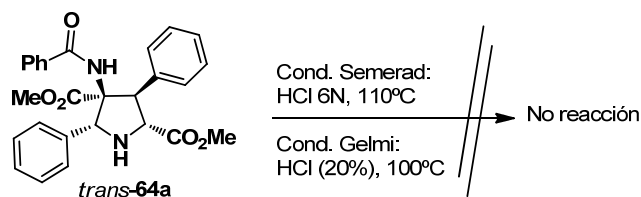
Como se indicó en la introducción del presente capítulo, sería interesante poder disponer de los correspondientes aminoácidos libres o selectivamente protegidos. Por lo tanto, nos propusimos estudiar la desprotección selectiva de los grupos presentes en la pirrolidinas **64**.^{230, 244}

En primer lugar intentamos la desprotección simultánea de los tres grupos funcionales siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía por los grupos de Semerad^{244b} y Gelmi.^{244a} Sin embargo, el tratamiento con HCl a elevadas

230. a) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas, J. A. Mayoral, *Tetrahedron* **1993**, 47, 677. b) A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12989. c) A. Avenoza, J. H. Busto, M. París, J. M. Peregrina, C. Cativiela, *J. Het. Chem.* **1997**, 34, 1099. d) E. Buñuel, A. M. Gil, M. D. Díaz-de-Villegas, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6417. e) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, D. Nava, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6429. f) F. Clerici, M. L. Gelmi, S. Pellegrino, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5286. Cicloadiciones [3+2]: g) Y. -Q. Zou, C. Li, J. Rong, H. Yan, J. -R. Chen, W. -J. Xiao, *Synlett* **2011**, 7, 1000. h) D. Wang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2764.

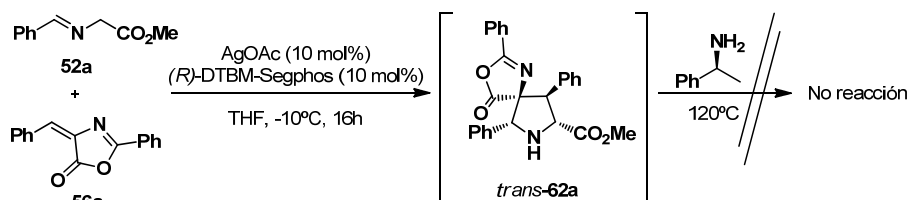
244. a) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6138. b) D. B. Berkowitz, J. M. McFadden, E. Chisowa, C. L. Semerad, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11031. c) R. Witkowska, K. Kaczmarek, M. Crisma, C. Toniolo, J. Zabrocki, *J. Peptide Sci.* **2001**, 7, 619. d) T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nishiyama, M. Ito, H. Ozama, K. Soai, *Chem. Commun.* **2009**, 4396. e) D. Uraguchi, Y. Asai, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 733.

temperaturas no dio lugar a los compuestos deseados, recuperándose los productos de partida inalterados (Esquema 3.27).



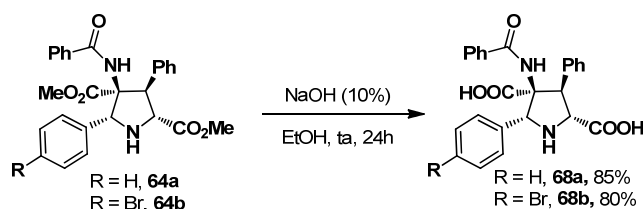
Esquema 3.27

En 2009 Ooi^{244e} y Soai^{244d} describieron la formación directa de enlaces peptídicos a partir de azalactonas. Utilizando estas condiciones se intentó llevar a cabo la reacción entre la pirrolidina *trans*-62a y la 1-feniletilamina. Sin embargo, en nuestro caso la reacción no tuvo lugar (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

Por último, se utilizó el método descrito por Gelmi en 2001,^{230e} para la hidrólisis en medio básico de la agrupación diéster. Así, la reacción de *trans*-64a y *trans*-64b con NaOH en etanol proporcionó los diácidos esperados 68a y 68b con buenos rendimientos (85% y 80%, respectivamente).



Esquema 3.29

244. d) T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nishiyama, M. Ito, H. Ozama, K. Soai, *Chem. Commun.* **2009**, 4396.

e) D. Uraguchi, Y. Asai, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 733.

230. e) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, D. Nava *Tetrahedron* **2001**, 57, 6429.

3.4.7. Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con alquiliden-azalactonas. Obtención de la serie *trans*'

Como se ha indicado anteriormente, en la reacción 1,3-dipolar utilizando iminoésteres como precursores de iluros de azometino, catalizada por complejos metálicos, se produce una coordinación del metal con el carbonilo del éster y el nitrógeno imínico. Esta coordinación da lugar a un metalodipolo que fija la conformación en W y determina la formación del aducto 2,5-*cis*. En consecuencia, la mayoría de las cicloadiciones 1,3-dipolares catalíticas asimétricas dan lugar a pirrolidinas con disposición 2,5-*cis*.

De hecho, existen únicamente 3 ejemplos descritos en bibliografía en los que se obtienen pirrolidinas 2,5-*trans* mediante cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.^{245, 246, 247} En concreto, las reacciones entre α -iminoésteres y nitroestirenos,⁴⁹ oxoindoles⁷¹ y fullerenos^{96, 97, 98, 100} (Figura 3.3).

-
245. Obtención de pirrolidinas 2,5-*trans* mediante cicloadición térmica: a) M. Nyerges, I. Bitter, I. Kádas, G. Tóth, L. Tüké, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11489. b) A. Viranyi, G. Marth, A. Dancso, G. Blasko, L. Toke, M. Nyerges, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8720. c) En la reacción con el fluoromaleato en la reacción catalizada por plata se identifica un compuesto 2,5-*trans*: T. B. Patrick, M. Shadmehr, A. H. Khan, R. K. Shingh, B. Asmelash, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 143, 109. d) La reacción entre fullerenos y aziridinas transcurre con bajos rendimientos: A. S. Konev, A. A. Mitichkina, A. F. Khlebnikov, H. Frauendorf, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, 61, 863. e) J. Liu, H. Sun, X. Liu, L. Ouyang, T. Kang, Y. Xie, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2336.
246. a) Catalizada por rutenio (II): G. -Y. Li, J. Chen, W. -Y. Yu, W. Hong, C. -M. Che, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2153. b) Oxoindoles catalizado por Cu^I: C. V. Galliford, J. S. Martenson, C. Stern, K. A. Scheidt, *Chem. Commun.* **2007**, 631.
247. F. A. Davis, T. Fang, R. Goswami, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1599.
49. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.
71. A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, 12, 8278.
96. a) S. Filippone, E. E. Maroto, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 578. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cozar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 705.
97. E. E. Maroto, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12936.
98. E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. I. Martín-Domenech, M. Suarez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6060.
100. E. E. Maroto, M. Izquierdo, M. Murata, S. Filippone, K. Komatsu, Y. Murata, N. Martín, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 740.

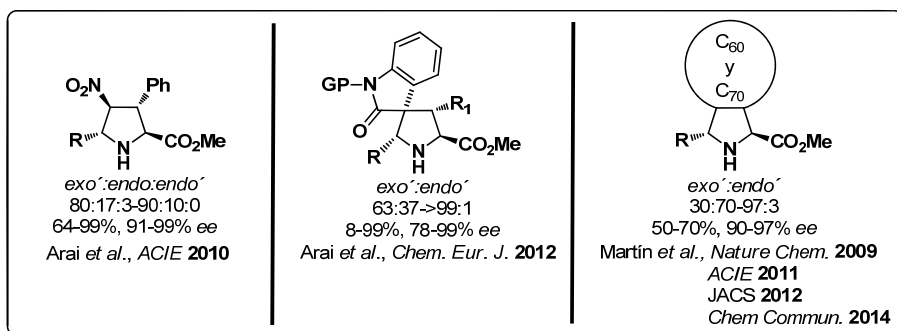
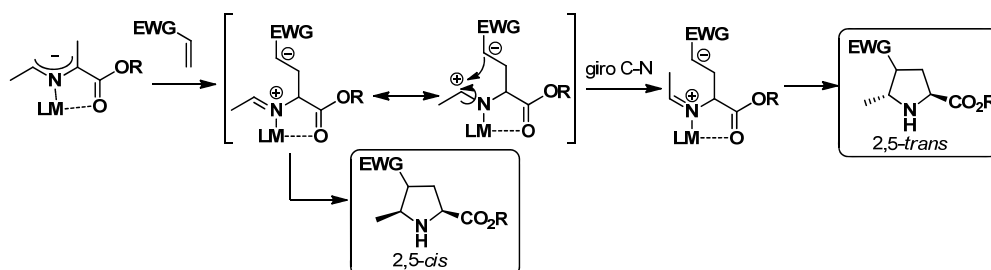


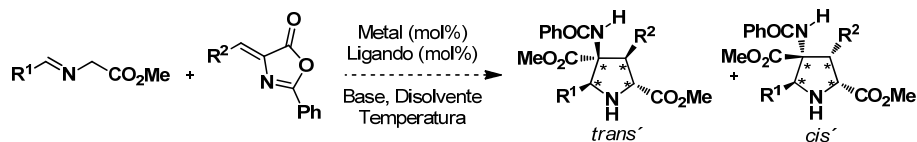
Figura 3.3. Pirrolidinas 2,5-*trans* mediante cicloadición [3+2] con α -iminoésteres

En estos ejemplos se ha postulado que la reacción no tiene lugar a través de un mecanismo concertado sino por pasos, donde en primer lugar se produce un ataque nucleófilo del iluro de azometino al dipolarófilo, formando un intermedio zwitteriónico abierto, donde el enlace C-N puede girar y dar lugar así a la pirrolidina 2,5-*trans* (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

Dado los escasos precedentes descritos para la obtención de pirrolidinas 2,5-*trans*, nos propusimos poner a punto un método para la síntesis enantioselectiva de los aductos *trans'* mediante reacción entre α -iminoésteres y alquilidenazalactonas. Con este propósito nos planteamos estudiar de nuevo las condiciones de la cicloadición para la obtención del aducto *trans'* (Esquema 3.31) para lo cual se realizaría un barrido de sales metálicas, ligandos, bases y disolventes para poder controlar la diastereo- y enantioselectividad del proceso.

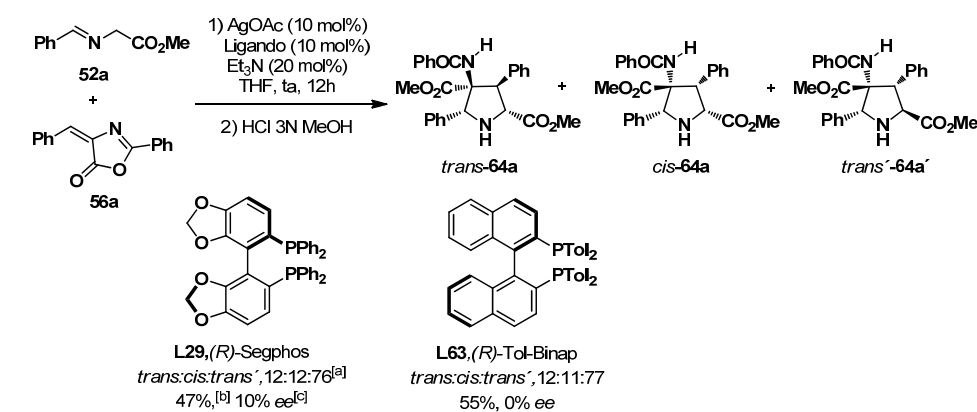


Esquema 3.31

◆ Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción.

Como reacción modelo se escogió la cicloadición entre el iminoéster **52a** y la azalactona **56a**. Dado que el producto *trans'* se detectó en el proceso de optimización (apartado 3.4.3), comenzamos repitiendo las reacciones en las que se había obtenido mayor proporción de espiroaducto *trans'*. Para poder determinar el rendimiento del producto aislado y su correspondiente exceso enantiomérico se utilizó el mismo método de derivatización *in situ* para poder aislar los aductos deseados (HCl 3N en MeOH).

Como se indicó en la Tabla 3.1 el producto *trans'*-**64a'** se obtuvo como aducto mayoritario al utilizar AgOAc como fuente metálica, ligandos bifosfina con quiralidad axial poco impedidos estéricamente (**L29** y **L63**) y Et₃N como base en THF (Esquema 3.32).



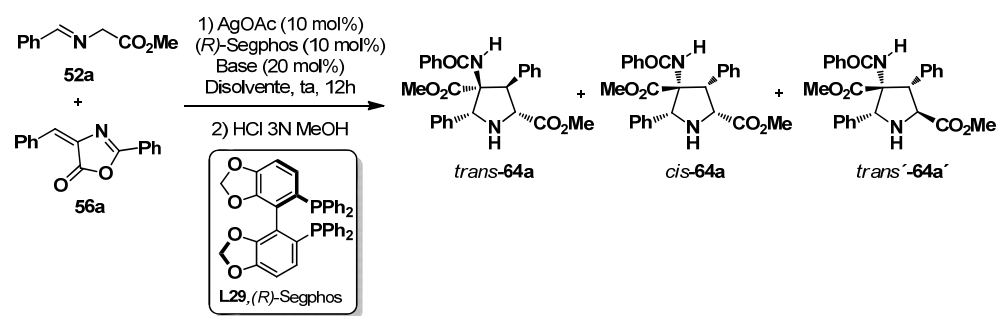
[a] Relación *trans:cis:trans'* de los aductos **64** determinada por ¹H-RMN.

[b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. [c] Determinado por HPLC.

Esquema 3.32

Tanto el empleo de (*R*)-Segphos como de (*R*)-Tol-Binap condujeron a la obtención del aducto *trans'* con moderados rendimientos (47 y 55%) y diastereoselectividades (*trans:cis:trans'* = 12:12:76 y 12:11:77) y muy bajas o nulas enantioselectividades. Dado que la combinación Ag^I-Segphos proporcionó algo de enantioselectividad (10% ee) decidimos estudiar el efecto de la base y el disolvente con este sistema catalítico (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Efecto de la base y del disolvente



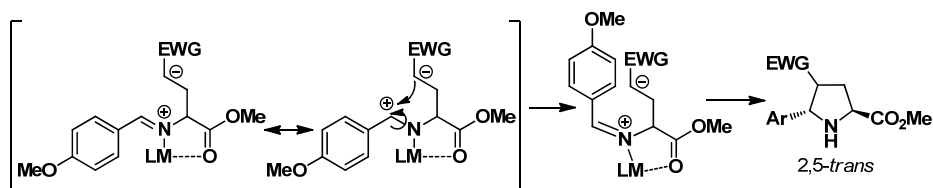
Entrada	Base	Disolvente	<i>trans</i> : <i>cis</i> : <i>trans'</i> ^[a]	Rdto(%)(<i>trans'</i>) ^[b]	ee(%)(<i>trans'</i>) ^[c]
1	Et ₃ N	THF	12:12:76	47	10
2	Et ₃ N	Tolueno	35:25:37	n.d. ^[d]	n.d. ^[d]
3	--	Tolueno	30:32:38	n.d. ^[d]	n.d. ^[d]
4	Et ₃ N	DCM	18:18:64	39	35
5	--	DCM	17:14:69	38	32

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). [d] No determinado.

La utilización de tolueno como disolvente, tanto en presencia como en ausencia de base, produjo un descenso acusado de la diastereoselectividad (entradas 2 y 3). La utilización de diclorometano condujo a un ligero aumento de la enantioselectividad pero con menor rendimiento y diastereocontrol (entradas 4 y 5).

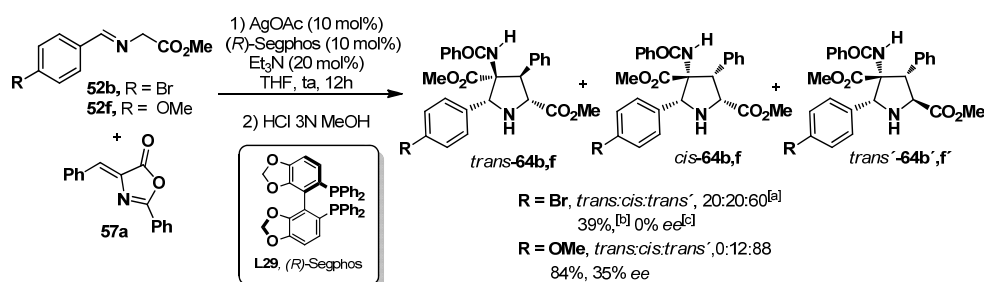
Como se ha comentado anteriormente, está aceptado que la ciclación que conduce a las pirrolidinas *trans'* transcurre por un mecanismo por pasos,^{96a} donde el intermedio de reacción es una especie zwitteriónica. Por lo tanto, cabría esperar que la introducción de un grupo dador de electrones en el anillo aromático del iminoéster produzca una estabilización del intermedio formado en la etapa de adición, ya que presenta una carga positiva en la posición bencílica. Esta estabilización favorecería a su vez el giro entorno al enlace C-N necesario para la formación del aducto 2,5-*trans* (Esquema 3.33).

96. a) S. Filippone, E. E. Maroto, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 578.



Esquema 3.33

Para comprobar esta hipótesis decidimos llevar a cabo la reacción entre la azalactona **56a** y los iminoésteres con un grupo bromo o metoxi en la posición para del anillo aromático (**52b** y **52f**) (Esquema 3.34).



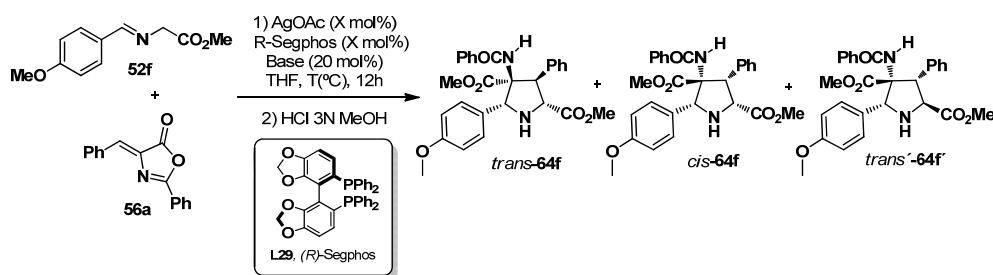
[a] Relación *trans*:*cis*:*trans'* determinada por ¹H-RMN. [b] Rendimiento y exceso enantiomérico determinado para el aducto *trans'*.

Esquema 3.34

Al utilizar el iminoéster **52b** se obtuvo una mezcla diastereoisomérica moderada (20:20:60), aislándose el producto *trans'* con un 39% de rendimiento y nula inducción asimétrica. Sin embargo, al utilizar como precursor de iluro de azometino el iminoéster **52f** (con un sustituyente más dador), aumentó significativamente la diastereoselectividad (*trans*:*cis*:*trans'*, 0:12:88), pudiéndose aislar el aducto *trans'*-**64f** con un 84% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 35%.

Por lo tanto, definimos como nueva reacción modelo la cicloadición entre la azalactona **56a** y el iminoéster **52f** utilizando el sistema catalítico Ag^I-Segphos. Para intentar mejorar estos resultados evaluamos el efecto de la base, la temperatura y la carga catalítica en la reacción (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Efecto de la base, temperatura y carga catalítica



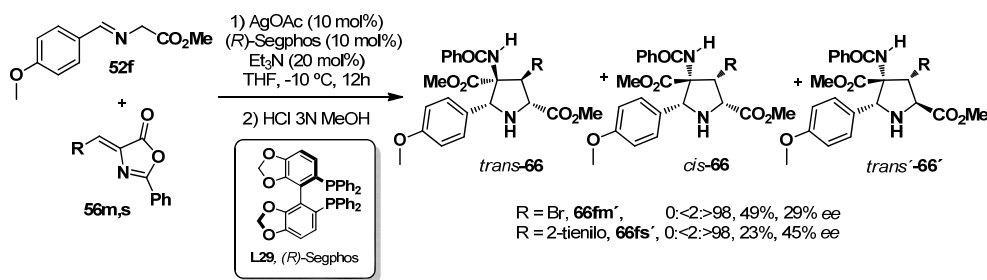
Entrada	Carga cat. (X)	Base	Temp. (°C)	<i>trans</i> : <i>cis</i> : <i>trans'</i> ^[a]	Rdto(%) ^[b] (<i>trans'</i>)	ee(%) ^[c] (<i>trans'</i>)
1	10	Et ₃ N	ta	0:12:88	84	35
2	10	--	ta	58:29:13	n.d. ^[d]	n.d. ^[d]
3	10	Et ₃ N	-10	0:2:98	51	99
4	5	Et ₃ N	-10	0:36:64	31	n.d. ^[d]
5	3	Et ₃ N	-10	20:57:23	n.d. ^[d]	n.d. ^[d]

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna para aducto *trans'*. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). [d] No determinado.

Como muestra la Tabla 3.5 en ausencia de base se pierde completamente la selectividad del proceso, llegándose a obtener el aducto *trans'* como producto minoritario (entrada 2). Por el contrario, cuando la cicloadición se realizó a baja temperatura (-10°C) se observó prácticamente la formación única del aducto deseado *trans'*, que se aisló con un 51% de rendimiento y 99% ee (entrada 3). La disminución de la carga catalítica del 10% al 5% se tradujo en una pérdida muy significativa de diastereoselectividad.

◆ Alcance estructural de la reacción entre alquiliden-azalactonas con α-iminoésteres para la obtención de aductos *trans'*.

Tal y como se ha podido comprobar en el proceso de optimización, era necesaria la presencia de grupos dadores de electrones en el anillo aromático del iminoéster para que la reacción transcurra con elevada selectividad *trans'*. Por lo tanto, se estudió someramente la generalidad de la reacción con respecto a la sustitución en la azalactona utilizando el iminoéster rico en electrones **52f** (Esquema 3.35).

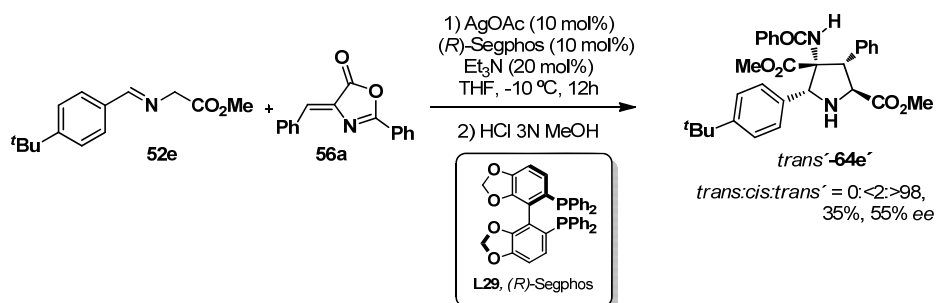


[a] Relación *trans*:*cis*:*trans*' determinada por ¹H-RMN. [b] Rendimiento y exceso enantiomérico determinado para el aducto *trans*'

Esquema 3.35

Muy satisfactoriamente la reacción de cicloadición entre el iminoéster **52f** y las azalactonas **56m** y **56s** dio lugar a los correspondientes aductos con completa diastereoselectividad *trans*'. Al emplear una azalactona con un bromo en la posición *para* del anillo aromático se obtuvo el aducto deseado con un rendimiento del 49% aunque el enantiocontrol del proceso es bajo (29% *ee*). Al utilizar la azalactona con un sustituyente tienilo la enantioselectividad aumentó hasta un 45% *ee*, aunque el rendimiento aislado fue bajo (23% *rdto*).

Por último, se estudió la cicloadición del iminoéster **52e**, portador de un grupo *terc*-butilo en posición *para*, en las mismas condiciones de reacción (Esquema 3.36). Al igual que en los casos anteriores, por ¹H-RMN se detectó exclusivamente la formación del aducto *trans*'-**64a'**, aislándose con un 35% de rendimiento y con un 55% *ee*.



[a] Relación *trans*:*cis*:*trans*' determinada por ¹H-RMN. [b] Rendimiento y exceso enantiomérico determinado para el aducto *trans*'.

Esquema 3.36

3.5 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

3.5.1. Cicloadición entre el iminoéster 53b y la azalactona 57a: Serie *trans*

La configuración relativa *trans* y absoluta (*2R,3S,4S,5R*) de las pirrolidinas **64a-n**, **65b-aa** y **67bb** se estableció mediante una combinación de estudios de RMN y de difracción de rayos X.

El análisis de difracción de rayos X del producto *trans*-**64b**, con un grupo 4-bromofenilo en la posición 5 de la pirrolidina, permitió confirmar la configuración relativa *trans* y establecer inequívocamente su configuración absoluta (Figura 3.4).

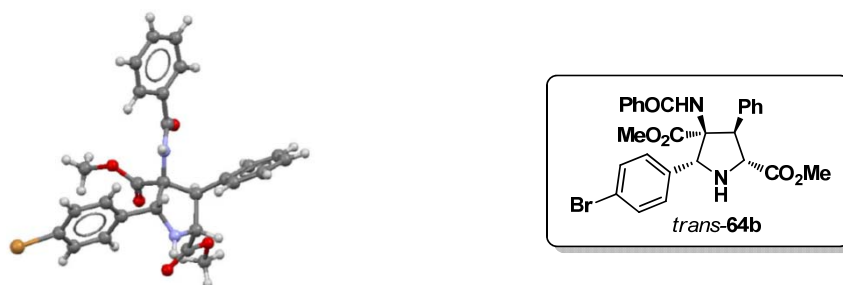


Figura 3.4. Estructura de rayos X de *trans*-**64b**

Por analogía estructural, dado que todas las cicloadiciones 1,3-dipolares proporcionaron un aducto muy mayoritario, se ha supuesto que todas las pirrolidinas obtenidas presentan la misma configuración. En concordancia con ello, prácticamente todas las pirrolidinas **64**, **66** y **67** presentan un desplazamiento químico y forma de las señales similar en los protones H-2 ($\delta = 4.64 - 5.20$ ppm), H-3 ($\delta = 4.40 - 4.81$ ppm), H-5 ($\delta = 5.00 - 6.32$ ppm) y H-amida ($\delta = 6.42 - 6.84$ ppm) (Figura 3.5).

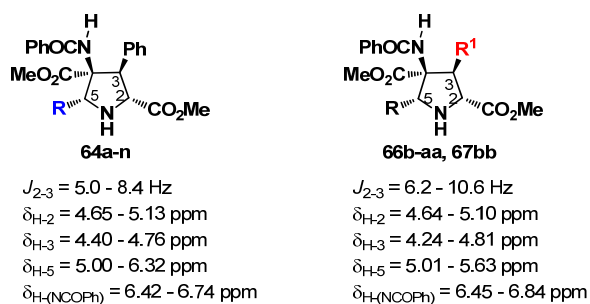


Figura 3.5. Desplazamientos químicos de H₂, H₃, H₅ y H_{amida} en los aductos *trans* **64**, **65** y **67**

3.5.2. Asignación configuracional: serie *cis*

Para poder elucidar la configuración relativa del compuesto minoritario *cis*-**64a** que aparece en la primera serie (apartado 3.4.3) se realizan estudios de resonancia de una mezcla inseparable *trans*:*cis* (Figura 3.6).²⁴⁸

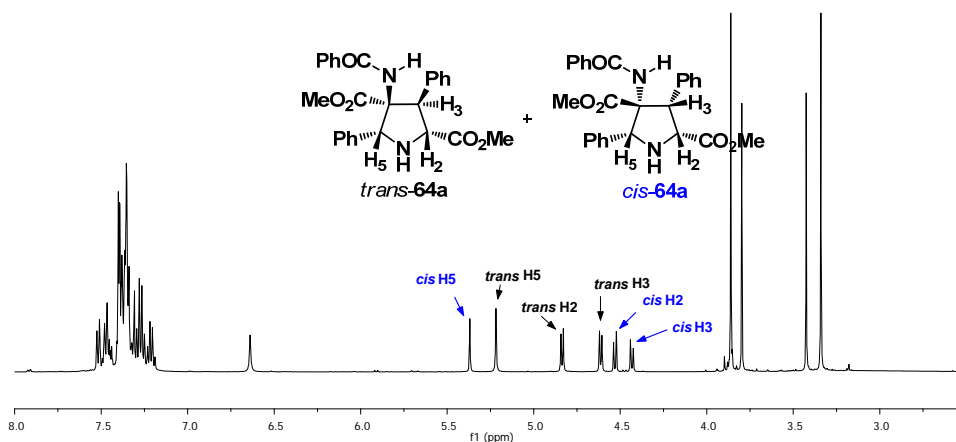


Figura 3.6. Espectro de protón (CDCl₃) de los compuestos *trans*-**64a** y *cis*-**64a**

Los espectros nOe muestran una correlación importante entre H₅ y H₂ (1.98%), lo que indica estos protones se encuentran en *cis*. Del mismo modo, H₅ mostró una correlación con el metilo del éster que se encuentra en C-4 (0.23%) lo cual implica que el hidrógeno de la posición C-5 se encuentra en *cis* con el éster metílico (Figura 3.7).

Por otro lado, el espectro de protón de la mezcla de compuestos muestra que siguen el mismo patrón de señales. La constante de acoplamiento entre H₂ y H₃ es siempre mayor para el compuesto *cis*-**64a** (J_{2-3} = 8.0 Hz) que la correspondiente para el compuesto *trans*-**64a** (J_{2-3} = 6.8 Hz) (Figura 3.6), característica que se observa en este tipo de estructura pirrolidínica, en donde la disposición *cis* tiene una constante de acoplamiento siempre mayor que la *trans*.^{123, 125}

248. Esta mezcla 60:40 de isómeros *trans*-**64a**:*cis*-**64a** se obtuvo como fracción enriquecida en el isómero *cis*-**64a** al purificar por cromatografía la mezcla de reacción.

123. R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J.C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

125. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

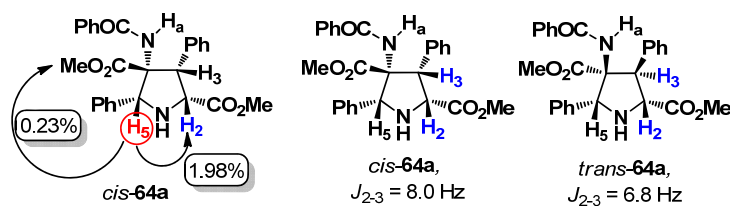


Figura 3.7. Efectos nOe de *cis*-**64a** y $J_{1,2}$ para los diastereoisómeros *cis* y *trans*

3.5.3. Cicloadición entre el iminoéster **52b** y la azalactona **56a**. Serie *trans'*.

La configuración relativa de los compuestos *trans'* fue determinada por difracción de rayos X del compuesto **64b'**.

El análisis de rayos X del producto (\pm)-**64b'** permitió asignar inequívocamente la disposición *trans* de los sustituyentes en posiciones 2,3 y 2,5 (Figura 3.8).



Figura 3.8. Estructura de rayos X del compuesto *trans'*-**64b'**

3.5.4. Estudio comparativo por RMN entre la serie *trans* y la serie *trans'*

A continuación se realizó un estudio comparativo de los parámetros de 1H -RMN de los cicloaductos **64a** y **64a'**, detectándose dos características importantes que nos permiten diferenciar claramente la serie *trans* y *trans'*.

a) Como se muestra en la Figura 3.9, el desplazamiento del protón de la amida del compuesto **64a** (δ = 6.60 ppm) es siempre mayor que en el isómero **64a'** (δ = 5.91 ppm).

b) La constante de acoplamiento entre los protones H₂ y H₃ es significativamente menor para los isómeros *trans'*-**64a'** que para los isómeros *trans*-**64a** (Figura 3.9).

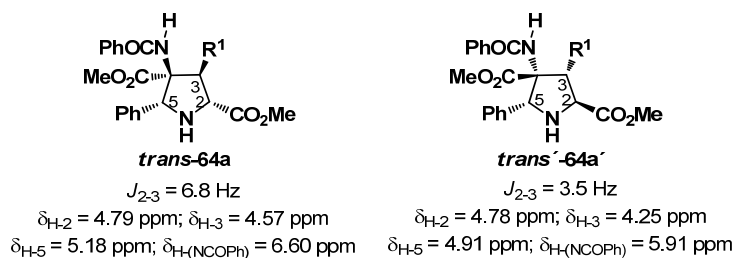


Figura 3.9. Constantes de acoplamiento (J_{2-3}) y desplazamientos químicos de H₂, H₃, H₅ y H_{amida} en los aductos *trans*-**64a** y *trans'*-**64a'**

Por analogía estructural, en las condiciones experimentales encontradas para la formación del aducto *trans'* (Ag^I-Segphos, Et₃N en THF a -10°C) se ha extrapolado que la pirrolidina obtenida de forma muy mayoritaria presenta esta configuración *trans'*. De acuerdo con ello, las pirrolidinas **64'** y **66'** presentan un desplazamiento químico muy similar en los protones H-2 ($\delta = 4.78 - 4.95 \text{ ppm}$), H-3 ($\delta = 4.22 - 4.33 \text{ ppm}$), H-5 ($\delta = 4.90 - 5.26 \text{ ppm}$) y H-amida ($\delta = 5.70 - 6.00 \text{ ppm}$) y una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C₂-C₃ ($J_{2-3} = 2.3 - 3.4 \text{ Hz}$). (Figura 3.10)

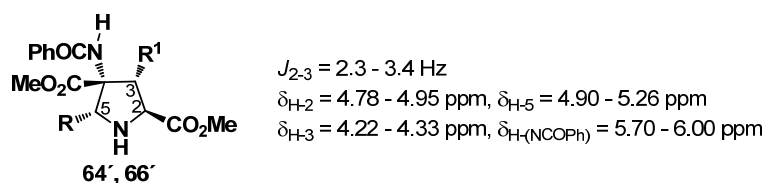


Figura 3.10. Constantes de acoplamiento (J_{2-3}) y desplazamientos químicos de H₂, H₃, H₅ y H_{amida} en los aductos *trans'*-**64'** y *trans'*-**66'**

Adicionalmente, para corroborar las configuraciones de los aductos *trans* y *trans'* se realizaron diversos experimentos nOe. Así, como se muestra en la Figura 3.11 se observó una correlación importante entre los protones H₂ y H₅ (2.08%), que coincide con una configuración 2,5-*cis*. En cambio, como cabría esperar, en el compuesto *trans'*-**64a'** se observó una correlación pequeña (0.33%) entre los protones H₂ y H₅, lo cual indica que estas pirrolidinas tienen una configuración 2,5-*trans*.

Por otro lado, en el compuesto *trans*-**64a** se observó una correlación importante entre el H₅ y el hidrógeno de la amida (4.07%) que, no existe en el compuesto **64a'**. En cambio, el compuesto *trans'*-**64a'** sí presentó correlación entre el H-5 y el metilo del éster en posición 4 (0.34%).

Por último, en el compuesto *trans*-**64a** H_5 presenta una correlación pequeña con H_3 (0.34%) lo que sugiere que están en disposición *trans*. Del mismo modo, la correlación entre estos protones en el aducto *trans'* es mayor (1.42%), en concordancia con la disposición *cis* de H_3 y H_5 .

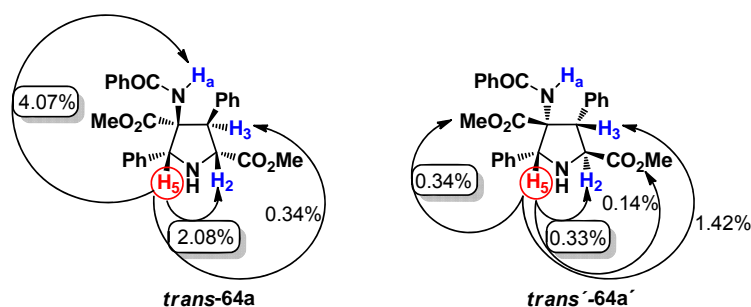


Figura 3.11. Correlaciones nOe de los aductos *trans*-**64a** y *trans'*-**64a'**

3.5.5. Asignación configuracional del compuesto **68b**

Dadas las enérgicas condiciones de reacción empleadas en la reacción de hidrólisis de las azalactonas, decidimos comprobar que esta reacción transcurriría sin epimerización en la posición C-2 de las pirrolidinas **68**.

Así, los espectros nOe del compuesto **68b** revelaron una alta correlación entre H_2 y H_5 de la pirrolidina (1.53%), indicando su disposición 2,5-*cis*. Por lo tanto, podemos concluir que la molécula no ha sufrido epimerización (Figura 3.12).

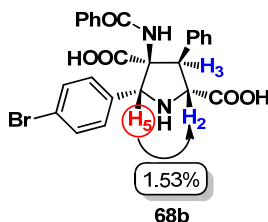
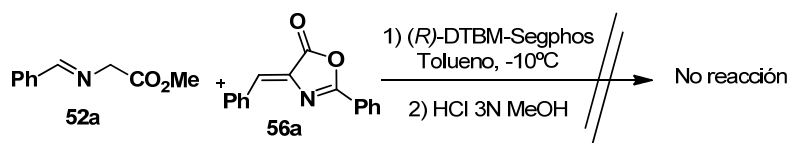


Figura 3.12. Correlación nOe entre H_2 y H_5 para el compuesto **68b**

3.6 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Como cabía esperar, al llevar a cabo la reacción entre el iminoéster **52a** y la azalactona **56a** utilizando las condiciones habituales pero en ausencia de la sal metálica no se observó la formación del producto de cicloadición (Esquema 3.37).

Este resultado sugiere poderosamente que es imprescindible la formación de un metalodipolo intermedio para que la reacción tenga lugar.



Esquema 3.37

Como se indicó anteriormente, la formación de un metalodipolo intermedio en conformación de W conduce a la formación de pirrolidinas con configuración 2,5-*cis*.²⁰⁰ Sin embargo, mediante este intermedio no se puede justificar la formación de los aductos 2,5-*trans*. Para estos aductos, estudios teóricos y experimentales sugieren la existencia de un mecanismo por pasos.²⁰¹ Los grupos de

200. A lo largo de los años se han propuesto diferentes versiones mecanísticas para esta reacción. Así, Huisgen propuso que la reacción transcurría mediante un mecanismo concertado pericíclico: a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633. Posteriormente, Firestone propuso que la reacción transcurría a través de un intermedio biradicalario: b) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285. Generalmente en muchos casos se acepta que el mecanismo transcurre a través de una reacción concertada entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, al menos con dipolarófilos simétricos: c) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403. d) Ref. 40b: Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043. También se ha propuesto la implicación de un mecanismo en dos etapas: adición conjugada y ciclación: e) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6401. f) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1805.

201. Incluso en la actualidad la naturaleza precisa del mecanismo de reacción sigue siendo objeto de debate, llegando en cada caso particular a conclusiones distintas según la estructura del dipolarófilo o producto final (pirrolidinas 2,5-*cis* ó 2,5-*trans*), captura de intermedios de reacción y/o estudios computacionales: a) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 644. b) Ref. 42: R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475. c) F. Neuman, C. Lambert, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3357. d) Ref. 50: S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078. e) F. Freeman, P. Dang, A. C. Huang, A. Mack, K. Wald, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1993. f) Ref. 36: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105. g) Ref. 31e: C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. h) Ref. 32g: X-H Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819. i) A. de Cózar, F. P. Cossío, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 10858. j) Ref. 112b: S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Bada, L. Carrillo, A. de Cozar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7179. k) G. Chen, J. Yang, S. Gao, Y. Zhang, X. -J. Hao, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 1245. l) A. F. Khlebnikov, A. S. Koneva, A. A. Virtseva, D. S. Yufit, G. Mloston, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 453. m) Ref. 96b: E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cozar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 705. n) Ref. 30l: C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.03.013>).

Arai^{49, 71} y Martín^{96a, 97, 98, 100} proponen igualmente un mecanismo por pasos para la obtención de aductos 2,5-*trans*.

Cuando utilizamos un ligando con sustituyentes muy voluminosos como es el (*R*)-DTBM-Segphos, el complejo metálico ocupa un gran espacio que no permite el giro tras realizar la adición de Michael, por lo que es más favorable que el cierre del ciclo se realice por la misma cara obteniendo el compuesto 2,5-*cis*, al igual que se obtendría a través de un mecanismo concertado (Figura 3.13).

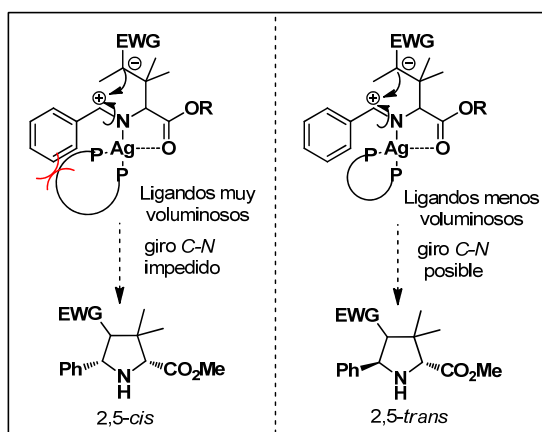


Figura 3.13. Influencia de los efectos estéricos en el intermedio de reacción

Teniendo en cuenta estas consideraciones previas, en el Esquema 3.38 se presenta una propuesta mecanística para la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre α -iminoésteres y azalactonas. En primer lugar se produciría la coordinación del complejo metálico con el iminoéster. El contraanión de la sal metálica (AcO^-) actuaría como base desprotonando la posición en α , generando el iluro de azometino. A continuación, se produciría la aproximación de la azalactona al metalodipolo por la cara más favorable obteniéndose el producto de adición de Michael (**I**). Si la carga en posición bencílica de este intermedio no está fuertemente estabilizada (por ejemplo $\text{R}^2 = \text{Ph}$, **I**) evolucionaría rápidamente hacia

49. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7895.

71. A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, 12, 8278.

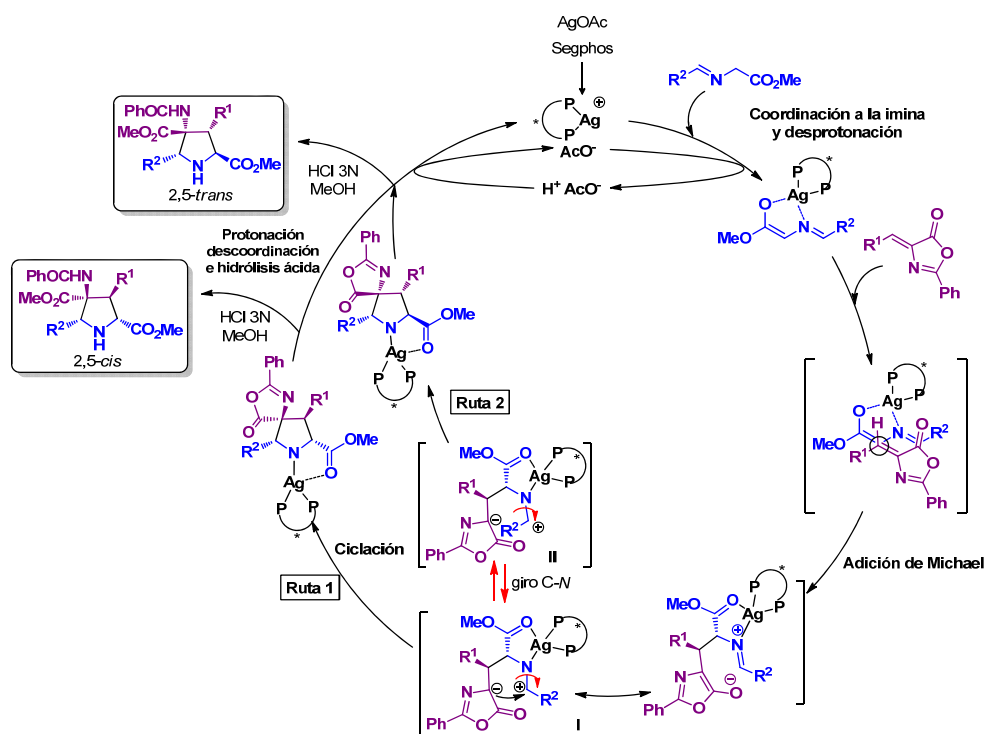
96. a) S. Filippone, E. E. Maroto, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 578.

97. E. E. Maroto, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12936.

98. E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6060.

100. E. E. Maroto, M. Izquierdo, M. Murata, S. Filippone, K. Komatsu, Y. Murata, N. Martín, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 740.

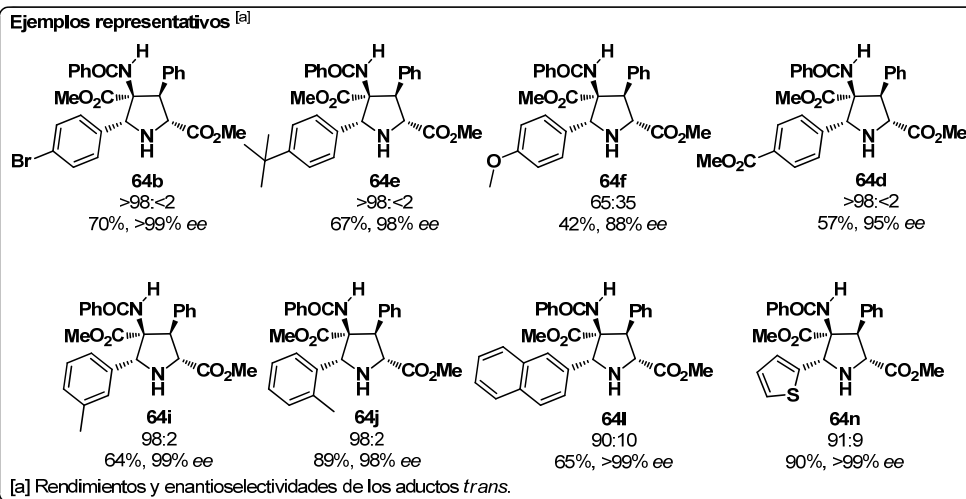
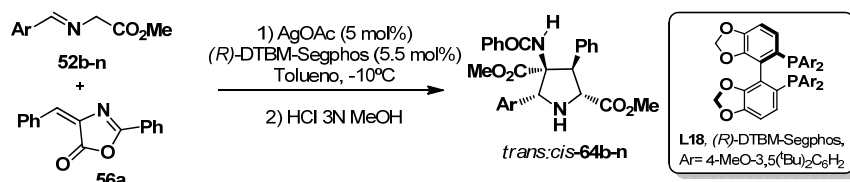
el producto de ciclación, que tras protonación, descoordinación e hidrólisis ácida daría lugar al aducto de estereoquímica 2,5-*cis*. Por otro lado, si la carga bencílica del intermedio zwiteriónico **I** está mucho más estabilizada ($R^2 = p\text{MeOPh}$) (y siempre que utilicemos un ligando poco voluminoso) se podría producir el giro en torno al enlace $N\text{-C}_2$ lo que daría lugar a los aductos 2,5-*trans*.



Esquema 3.38

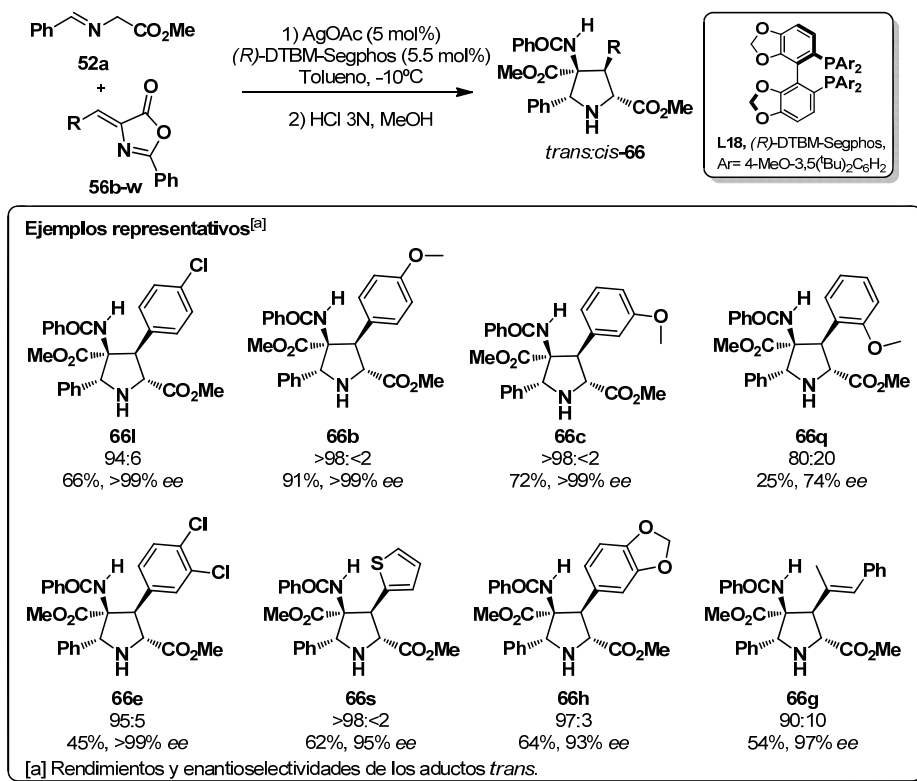
3.7 CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoésteres y alquiliden-azalactonas. La utilización de AgOAc y el ligando (*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico ha permitido la obtención directa de 4-amido-2,4-diéster pirrolidinas. La reacción mostró una gran tolerancia estructural con respecto a la sustitución en el iluro de azometino, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas (**64b-n**) con buenos rendimientos, estereoselectividad *trans* y elevadas enantioselectividades (95->99% *ee*) (Esquema 3.39).



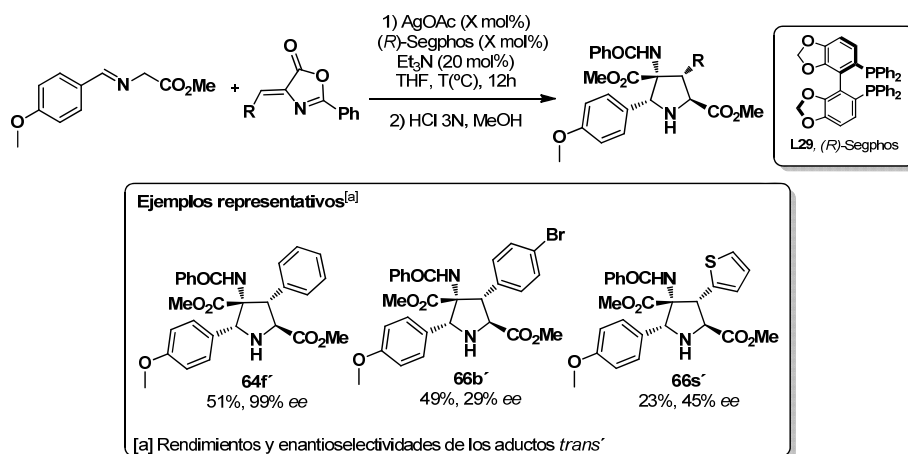
Esquema 3.39

2) El alcance estructural de la reacción se ha extendido al empleo de una amplia gama de azalactonas diferentemente sustituidas (**66b-d**, **66l-o**, **67bb**). Prácticamente todas las arilazalactonas estudiadas, independientemente de la naturaleza y posición de los sustituyentes presentes en el anillo aromático, dieron lugar a los aductos con buenos rendimientos (52-91%), diastereo- (94:6->98:<2) y enantioselectividades (95->99% ee). La reacción también es compatible con la presencia de sustituyentes heteroaromáticos (**66s**) y alquénlicos (**66g**), manteniéndose los niveles de diastereo- y enantioselectividad (93->99% ee) (Esquema 3.40).



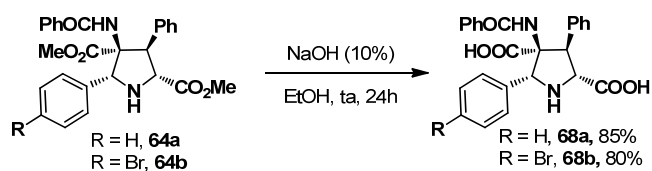
Esquema 3.40

3) La utilización de AgOAc y el ligando (*R*)-Segphos en presencia de Et₃N a baja temperatura permitió obtener mayoritariamente los aductos 2,5-*trans* con rendimientos moderados. Para alcanzar buenas diastereo- y enantioselectividades es imprescindible el empleo de iminoésteres con anillos aromáticos que presentan sustituyentes con fuerte carácter dador de electrones (Esquema 3.41).



Esquema 3.41

4) La hidrólisis en medio básico de los aductos obtenidos condujo a los correspondientes diácidos con excelentes rendimientos (**68a** y **68b**) (Esquema 3.42).



Esquema 3.42

Capítulo 4

1,3-dienos activados en reacciones de cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

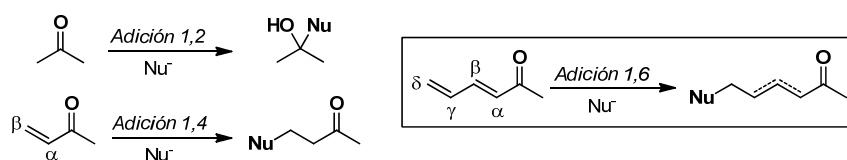
4.1 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Los 1,3-dienos han sido ampliamente utilizados en Química Orgánica principalmente en reacciones de polimerización y de cicloadición (especialmente Diels-Alder).^{249,250} Mención especial merecen los dienos activados por un grupo atractor de electrones,²⁵¹ ya que su elevada reactividad se extiende al segundo doble enlace siguiendo el principio de la vinilología.

La vinilología se define como la deslocalización o transmisión de efectos electrónicos a través de un sistema conjugado, generalmente un doble enlace.²⁵² En términos generales explica la posibilidad de ampliar la reactividad de un grupo funcional a través de un sistema π , desplazando así el sitio reactivo de una molécula a través de la conjugación.

-
249. Para revisiones bibliográficas, véase: a) J. -E. Bäckvall, R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2291. b) K. Mashima, A. Nakamura, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *5*, 663. c) M. Kimura, Y. Tamaru, *Modern Organonickel Chemistry*. Capítulo 5: Reacción de dienos y alenos. Edited by Y. Tamaru, **2005** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. d) A. Behr, P. Neubert, *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 412.
250. a) S. Barroso, G. Blay, L. Al-Midfa, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6389. b) H. Du, B. Zhao, W. Yuan, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4231. c) B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329. d) T. Miura, M. Morimoto, M. Yamauchi, M. Murakami, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5359. e) A. N. Artemov, E. V. Sazonova, M. V. Revín, K. V. Rybkin, M. A. Lazarev, V. I. Faerman, *Russ. Chem. Bulletin Int. Ed.* **2011**, *60*, 2103. f) M. Ohashi, I. Takeda, M. Ikawa, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18018. g) J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322. h) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 796. i) K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137.
251. a) M. J. Fisher, W. J. Hehre, S. D. Kahn, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625. b) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186. c) F. Evariste, Z. Janousek, C. Maliverney, R. MerCnyi, H. G. Viehe, *J. Prakt. Chem.* **1993**, *35*, 335. d) D. Bonnet-Delpon, J. -P. Begué, T. Leqneux, M. Ourevitch, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 59. e) C. Spino, H. Rezaei, Y. L. Dory *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 757. f) I. -H. Chen, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5151. g) D. Shang, J. Xin, Y. Liu, X. Zhou, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630. h) S. Harada, N. Toudou, S. Hiraoka, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5652. i) R. Fernández de la Pradilla, A. Castellanos, I. Osante, I. Colomer, M. I. Sánchez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170. j) M. Turks, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 435. k) J. -L. Li, S. -L. Zhou, P. -Q. Chen, L. Dong, T. -Y. Liu, Y. -C. Chen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1879. l) B. Zhao, T. -P. Loh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2914. m) B. Pezzati, M. F. Chellat, J. J. Murphy, Celine Besnard, G. Reginato, J. C. Stephens, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2950. n) J. -X. Liu, Q. -Q. Zhou, J. -G. Deng, Y. -C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8175. o) M. Alajarin, J. Cabrera, P. Sanchez-Andrada, D. Bautista, A. Pastor, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7500. p) J. Zheng, L. Lin, Y. Kuang, J. Zhao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 994. q) Y. Watanabe, N. Shimada, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *63*, 25. r) L. Eberlin, F. Tripoteau, F. Carreaux, A. Whiting, B. Carboni *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 237.
252. a) R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1. b) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.

Muchas de las reacciones que siguen este principio se utilizan habitualmente en química orgánica, como reacciones aldólicas vinílogas,^{252b, 253} donde un enolato reacciona por la posición γ ; o adiciones de Michael^{254,255} donde se produce la adición de un nucleófilo a un sistema α,β -insaturado en la posición β . La vinilogía no está limitada a una sola insaturación, se puede llegar a transmitir a través de dobles enlaces adicionales. La presencia de una segunda insaturación en un aceptor de Michael, hace que el sistema π se extienda hasta la posición δ en donde puede producirse un ataque nucleófilo (adición 1,6) (Esquema 4.1).²⁵⁶



Esquema 4.1

Cabe destacar, que al contrario que en los sistemas α,β insaturados donde los procesos de adición y cicloadición han sido ampliamente estudiados, la utilización de sustratos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturados en catálisis asimétrica ha sido mucho

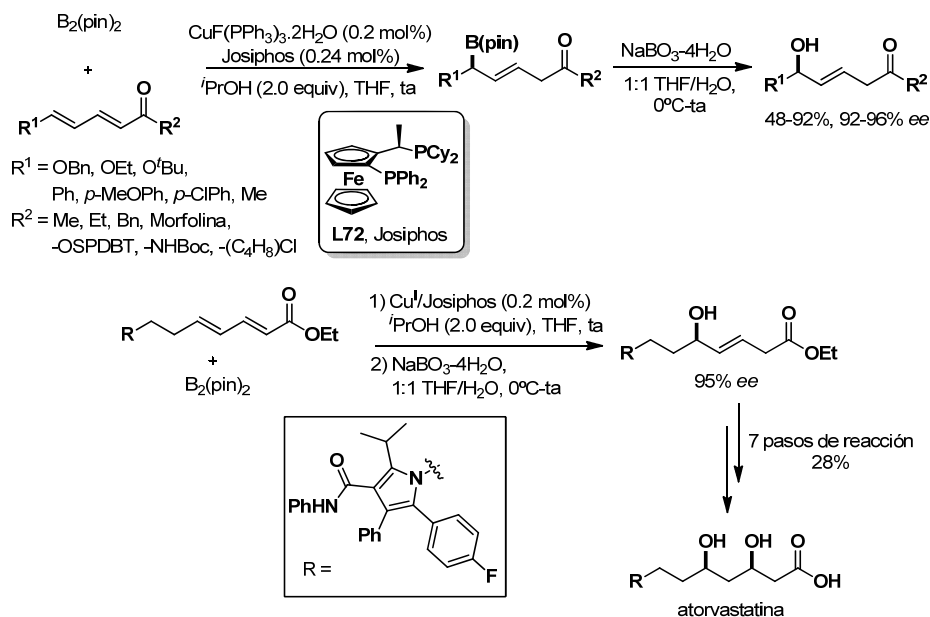
252. b) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929.
253. a) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4682. b) A. Hassan, J. R. Zbieg, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3493.
254. Para revisiones bibliográficas, véase: a) M. A. Fredrick, M. Hulce, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10197. b) N. Krause, S. Thorand, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 1, 296. c) A. G. Csáky, G. de la Herrana, M. C. Murcia, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4080.
255. a) K. Tamao, S. Okzaki, M. Kumada, *Journal of Organometallic Chemistry* **1978**, 146, 87. b) G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7308. c) S. E. Denmark, M. Xie, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7050. d) H. E. Burks, L. T. Kliman, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134. e) Y. Sasaki, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1226. f) K. -s. Lee, H. Wu, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2012**, 31, 7823. g) D. Xing, D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4370. h) Y. Huang, M. Fañanás-Mastral, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3309. i) H. Seo Park, J. W. Han, R. Shintani, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 418. j) T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8184. k) Z. Ma, F. Xie, H. Yu, Y. Zhang, X. Wu, W. Zhang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5292. l) H. P. Shunatona, N. Früh, Y. -M. Wang, V. Rauniyar, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7724. m) X. Li, F. Peng, M. Zhou, M. Mo, R. Zhao, Z. Shao, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1745. n) R. Kowalczyk, A. J. Wierzb, P. J. Boratynski, J. Bakowicz, *Tetrahedron* **2014**, 70, 5834. o) Y. -C. Hong, P. Gandeepan, S. Mannathan, W. -T. Lee, C. -H. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2806.
256. a) G. de la Herrán, C. Murcia, A. G. Csáky, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5629. b) K. Fukuhara, H. Urabe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 603. c) J. Wencel-Delord, A. Alexakis, C. Crévisy, M. Mauduit, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4335. d) J. L. Brooks, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16551. e) M. Magrez-Chiquet, M. S. T. Morin, J. Wencel-Delord, S. D. Amraoui, O. Baslé, A. Alexakis, C. Crévisy, M. Mauduit, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13663. f) X. Tian, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5360.

menor,²⁵⁷ probablemente debido a los problemas de regioselectividad que se generan al utilizar este tipo de sistemas.

En los últimos años, se ha producido un importante desarrollo de la adición 1,6 de nucleófilos a dienos conjugados.^{257k,m,14a, 258} A continuación, a modo ilustrativo, expondremos una serie de ejemplos destacados de la utilización de dienos activados en catálisis asimétrica.

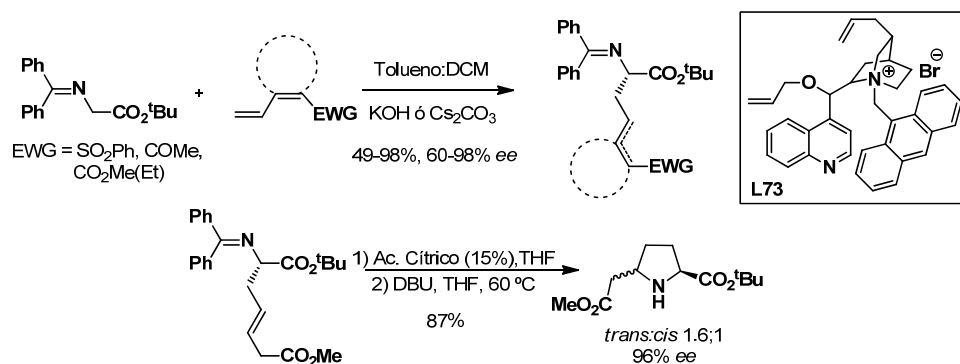
Por ejemplo, recientemente el grupo de Lam²⁵⁹ ha desarrollado una versión enantioselectiva de la borilación de dienos activados catalizada por cobre. Utilizando CuF(PPh₃)₃·2MeOH/Josiphos (**L72**) como sistema catalítico se obtuvo selectivamente la borilación 1,6 frente a la borilación 1,4 en prácticamente la totalidad de los casos estudiados. Los alcoholes alílicos correspondientes a la borilación y posterior oxidación se obtuvieron con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. La utilidad sintética de esta metodología se demostró mediante la preparación de la atorvastatina (fármaco empleado para disminuir los niveles de colesterol) (Esquema 4.2).

-
257. a) E. P. Kohler, F. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48*, 1036. b) S. Danishefsky, G. Koppel, R. Levine, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2257. c) E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen, M. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4395. d) S. Danishefsky, W. E. Hatch, M. Sax, E. Abola, J. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2410. e) B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4467. f) D. Pettig, U. Schöllkopf, *Synthesis* **1988**, 173. g) H. Wild, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2748. h) M. Uerdingen, N. Krause, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2799. i) J. Canisius, T. A. Mobley, S. Berger, N. Krause, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2671. j) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8471. k) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. l) T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Inoue, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305. m) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH Eds. Weinheim, Germany, **2005**. p) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5164.
14. a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
258. Adiciones 1,6 en catálisis metálica: a) T. Hayashi, S. Yamamoto, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4224. b) E. Fillion, A. Wilsily, E. T. Liao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2957. c) T. den Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 398. d) H. Hénon, M. Mauduit, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122. e) K. -s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898. f) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Sawano, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872. g) K. -s. Lee, H. Wu, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2012**, *31*, 7823. h) T. Nishimura, A. Noishiki, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 973. i) T. Sawano, A. Ashouri, T. Nishimura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18936. j) T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8184. k) J. Lu, J. Ye, W. -L. Duan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 698. Adiciones 1,6 organocatalíticas: l) J. J. Murphy, A. Quintard, P. McArdle, A. Alexakis, J. C. Stephens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5095. m) X. Tian, Y. Liu, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439. n) D. Uraguchi, K. Yoshioka, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370. o) L. Dell'Amico, Ł. Albrecht, T. Naicker, P. H. Poulsen, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063. p) M. Silvi, I. Chatterjee, Y. Liu, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10780.
259. Y. Luo, I. D. Roy, A. G. E. Madec, H. W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4186.



Esquema 4.2

El grupo de Jørgensen²⁶⁰ describió en 2007 la adición 1,6 de imino glicinatos a dienos activados. La utilización como organocatalizador de un alcaloide tipo chinchona condujo a la formación de los iminoésteres α -sustituidos con buenos rendimientos (49-98%) y excelentes enantioselectividades (60-98% *ee*) (Esquema 4.3).

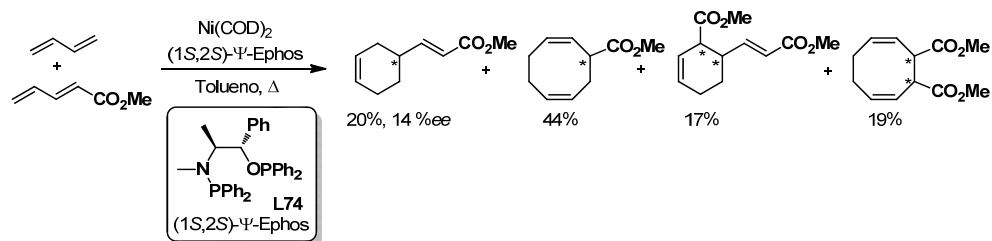


Esquema 4.3

Prácticamente la totalidad de los ejemplos descritos de utilización de dienos activados en catálisis asimétrica se refieren a procesos de adición nucleófila. En el

260. L. Bernardi, J. López-Cantarero, B. Niess, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772.

Esquema 4.4 se recoge uno de los pocos casos descritos de su empleo en reacciones de cicloadición.²⁶¹ Concretamente, la reacción entre un dieno activado y el butadieno en presencia de Ni^0 y el ligando quiral (1*S*,2*S*)- Ψ -Ephos conduce a la formación de 4 cicloaductos con baja quimioselectividad y enantioselectividad (Esquema 4.4).

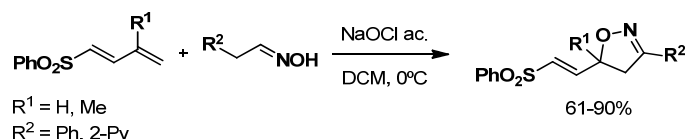


Esquema 4.4

4.2 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

El empleo de 1,3-dienos activados en la cicloadición 1,3-dipolar apenas ha sido estudiado y hasta donde nosotros conocemos no se ha descrito ningún proceso en su versión catalítica asimétrica.

En el año 2002, el grupo de Kurth²⁶² describió la cicloadición entre 1-fenilsulfonil-1,3-butadienos y óxidos de nitrilo. La cicloadición 1,3-dipolar tuvo lugar de forma regioselectiva por el doble enlace terminal para todos los casos estudiados, independientemente tanto de la naturaleza electrónica de los sustituyentes como de su impedimento estérico (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

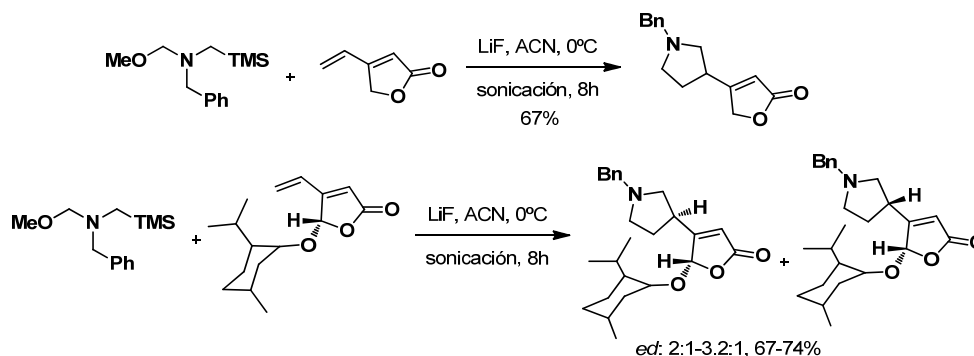
Únicamente existen dos ejemplos en la bibliografía de cicloadición 1,3-dipolar entre dienos pobres en electrones e iluros de azometino, ambos en versión racémica. El grupo de Wartchow²⁶³ describió en 1998 la cicloadición entre iluros de

261. M. A. ElAmrani, I. Suisse, N. Knouzi, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5011.

262. a) S. H. Hwang, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 53. b) S. H. Hwang, M. M. Olmsted, M. J. Kurth, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 142. c) G. P. Savage, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1478.

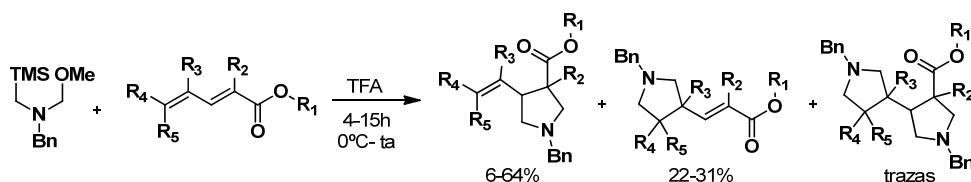
263. K. Gerlach, H. M. R. Hoffmann, R. Wartchow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3867.

azometino no estabilizados y vinilfuranonas. La cicloadición en presencia de LiF como catalizador dio lugar al aducto correspondiente a la ciclación por el doble enlace externo. Cuando se empleó una vinilfuranona quiral derivada del mentol se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros pudiéndose aislar dicha mezcla con buenos rendimientos (67-74%) (Esquema 4.6).



Esquema 4.6

En el año 2011, Blumberg y colaboradores²⁶⁴ describieron la reacción entre dienos diferentemente sustituidos e iluros de azometino no estabilizados. En presencia de TFA se obtuvieron mezclas de los aductos resultantes de la reacción por el doble enlace α,β ó γ,δ con bajos rendimientos. En casi todos los ejemplos estudiados se obtuvo como producto mayoritario el aducto correspondiente a la cicloadición por el doble enlace interno (α,β). En algunos ejemplos se observaron trazas de los productos de doble cicloadición (Esquema 4.7).



Esquema 4.7

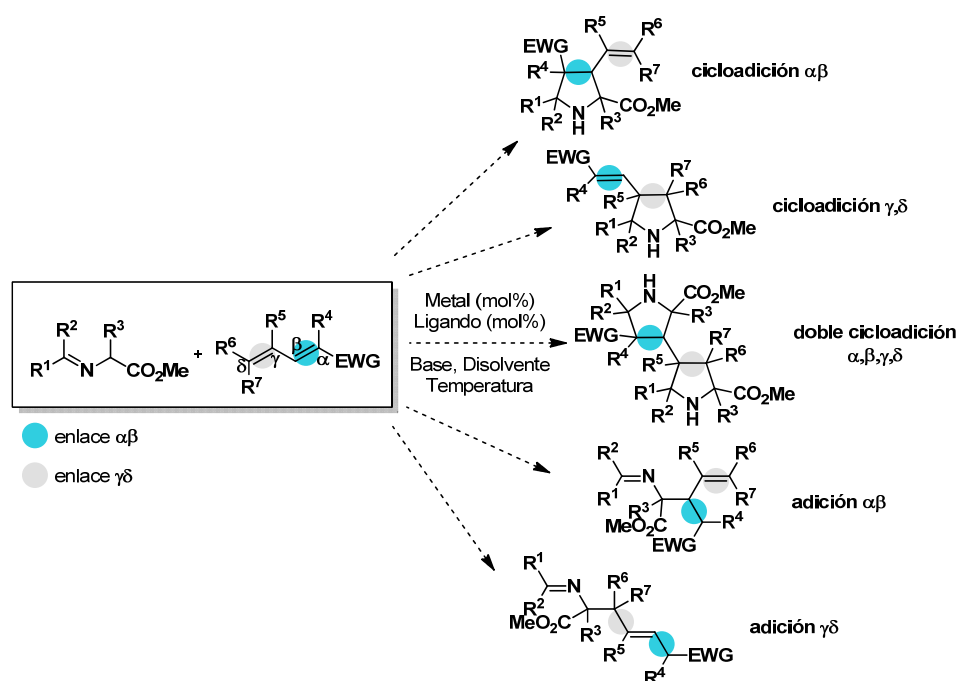
4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la ausencia de precedentes, así como el interés sintético que presentan las pirrolidinas resultantes, sería de gran interés desarrollar un método catalítico asimétrico para la reacción entre dienos activados e iluros de

264. L. C. Blumberg, B. Costa, R. Godstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 872.

azometino. El control de la quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad de la reacción supone un desafío formidable debido a la presencia de múltiples posiciones reactivas que en principio permitirían la obtención de un amplio abanico de productos (por ejemplo, existen 32 isómeros posibles para la reacción de monocicloaddición, Esquema 4.8). Por lo tanto, nos proponemos como último objetivo de la presente Tesis Doctoral el estudio de esta reacción y el reto de acometer el control de la selectividad del proceso en función del sistema catalítico y las condiciones de reacción empleadas.

Como punto de partida se emplearán las condiciones que previamente nos habían proporcionado los mejores resultados en nuestro grupo de investigación, sin descartar el posible empleo de otros metales y ligandos que pudieran mejorar la reactividad, quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluará la generalidad estructural del proceso en lo que respecta a la sustitución en el iminoéster y en el dieno.



Esquema 4.8

4.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE 1,3-DIENOS ACTIVADOS

4.4.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida

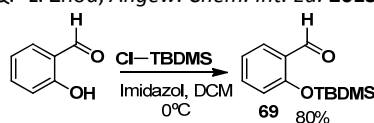
Al igual que en los capítulos anteriores, para evaluar la diversidad estructural de la reacción se preparó un muestrario de α -iminoésteres de diferente naturaleza, tanto estérica como electrónica. Así, los α -iminoésteres **52a-ac** y **54b** se obtuvieron con buenos rendimientos mediante condensación entre los correspondientes aldehídos y el hidrocloreto del glicinato de metilo.^{36, 40f, 172} También se prepararon, siguiendo un procedimiento similar, los iminoésteres derivados del alaninato de metilo y etilo. Los iminoésteres **52a-t** y **54a** se prepararon en el capítulo anterior (Esquema 3.13 y 3.14). A continuación se indican los iminoésteres que se prepararon por primera vez para el desarrollo de este capítulo (Esquema 4.9, α -iminoésteres **52u-ac**, **54b**).^{265,266}

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

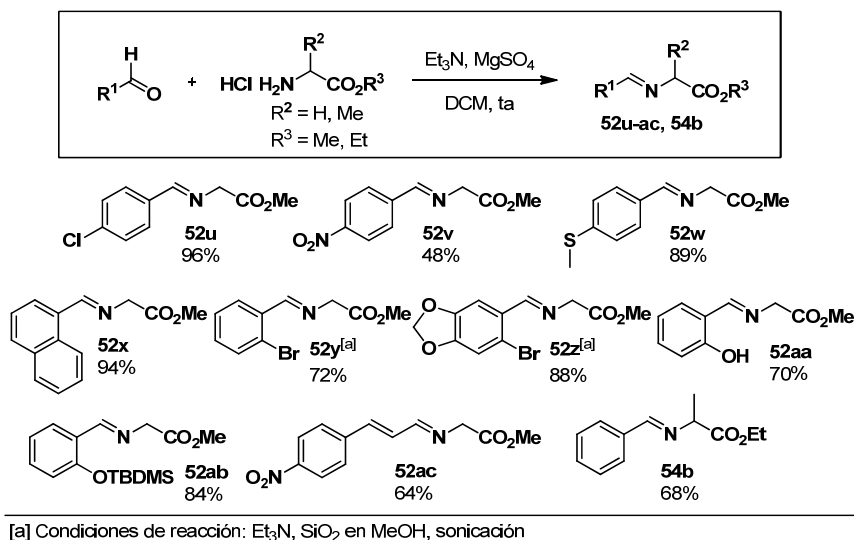
40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

265. Para la obtención de la imina **52ab** se sintetizó previamente el aldehído correspondiente. Para ello se llevó a cabo la protección del 2-hidroxifenil-1-carboxaldehído con el cloruro de *tert*-butildimetilsilano: a) C. -F. Lin, W. -D. Lu, I.-W. Wang, M. -J. Wu, *Synlett* **2003**, 13, 2057. b) X. -G. Song, S. -F. Zhu, X. -L. Xie, Q. -L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2555.



266. Las iminas *orto*-bromadas **52y** y **52z** se prepararon mediante condensación del aldehído y la imina en presencia Et₃N, SiO₂ en MeOH bajo sonicación siguiendo el método descrito: a) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7573. b) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *J. Chem. Soc. Pekin Trans. 2.* **2002**, 5, 1033. c) G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauze, *Synlett* **2005**, 4, 587. d) N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2004**, 5, 787. e) N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, 6, 945. f) Ref. 123: R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5286.



Esquema 4.9

4.4.2. Síntesis de 1,3-dienos activados

Para evaluar la generalidad estructural de la reacción con respecto al dieno consideramos a su vez una batería de sustratos diferentemente sustituidos.

Los dienos **70a-b** mostrados en el Figura 4.1 son comerciales.

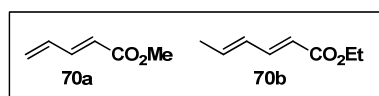


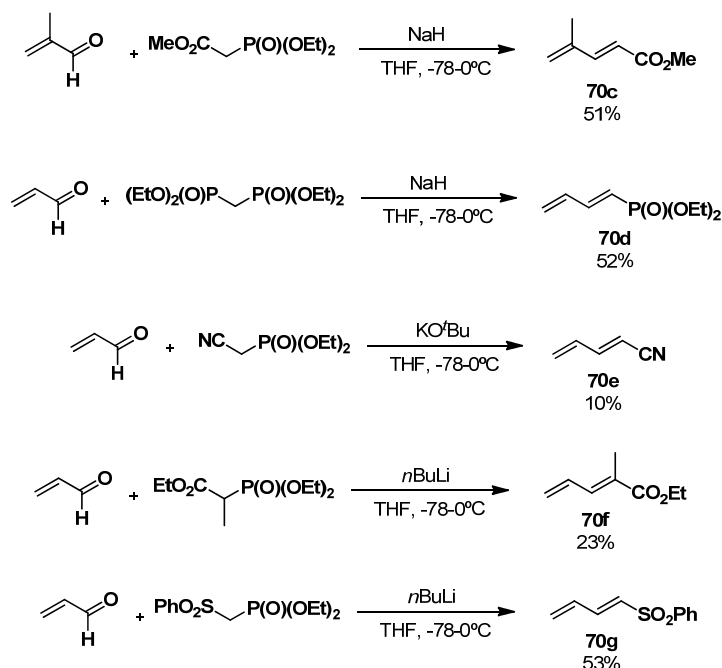
Figura 4.1. Dienos activados comerciales

El resto de dienos y eninos se prepararon a partir de los correspondientes aldehídos o alcoholes mediante los métodos descritos en la bibliografía.²⁶⁷

Método A.^{267e,i,m, 264, 268}

267. a) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 873. b) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 2737. c) A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9376. d) X. Wei, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3815. e) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511. f) E. -i. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasi, D. Babinski, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1597. g) C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15028. h) M. Sylla, D. Joseph, E. Chevallier, C. Camara, F. Dumas, *Synthesis* **2006**, 6, 1045. i) K. N. Clary, T. G. Back, *Synlett* **2007**, 19, 2995. j) R. J. K. Taylor, L. Campbell, G. D. McAllister, *Org. Synth.* **2008**, 85, 15. k) M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, 4, 642. l) E. Villemina, K. Robeyns, R. Robiette, M. -F. Herent, J. Marchand-Brynaert, *Tetrahedron* **2013**, 69, 1138. m) R. C. Dhakal, R. K. Dieter, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1362.

Los dienos **70c-g** se sintetizaron mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre el aldehído y el fosfonato correspondiente en medio básico a baja temperatura (Esquema 4.10).



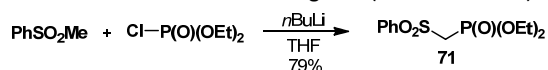
Esquema 4.10

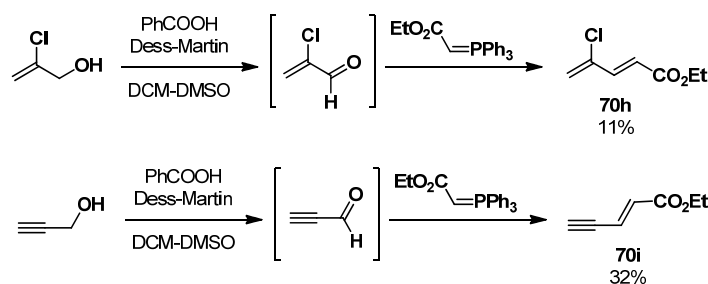
Método B:^{267c,d}

El dieno **70h** y el enino **70i** se prepararon mediante reacción de Wittig. En este caso los aldehídos se sintetizaron mediante oxidación de Dess-Martin del alcohol correspondiente (alcohol 2-cloroalílico o alcohol propargílico) y se hicieron reaccionar *in situ* con el iluro de fósforo (Esquema 4.11).

264. L. C. Blumberg, B. Costa, R. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 872.

268. El fosfonato intermedio para obtener el dieno sulfonilado **70g** no es comercial, por lo que se sintetizó siguiendo el método descrito en la bibliografía (véase ref. 267e):

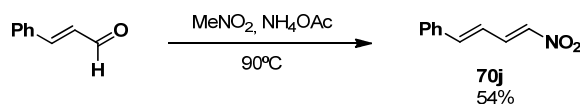




Esquema 4.11

Método C:^{267a,b,g}

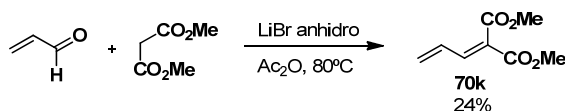
El dieno **70j** conjugado con un grupo nitro se obtuvo mediante reacción de Henry entre cinamaldehído y nitrometano en presencia de acetato amónico a 90°C (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

Método D:^{267h}

El dieno gem-diactivado **70k** se obtuvo mediante reacción entre la acroleína y el malonato de metilo en presencia de LiBr y anhídrido acético (Esquema 4.13).



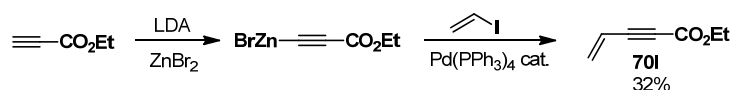
Esquema 4.13

Método E:^{267f,k}

El enino **70l** se preparó mediante reacción de tipo Sonogashira entre el zincato derivado del propiolato de etilo y yoduro de vinilo (Esquema 4.14).

267. a) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 873. b) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 2737. g) C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15028. h) M. Sylla, D. Joseph, E. Chevallier, C. Camara, F. Dumas, *Synthesis* **2006**, 6, 1045.

267. f) E. -i. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasi, D. Babinski, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1597. k) M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, 4, 642.



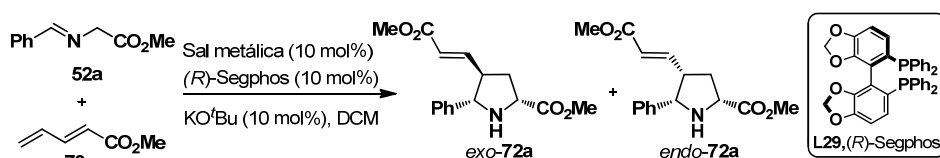
Esquema 4.14

4.4.3. Cicloadición sobre el doble enlace γ,δ : Serie *exo*

4.4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción

Para comenzar nuestro estudio se eligió como reacción modelo la cicloadición entre el dieno **70a** y el iminoéster **52a**. En primer lugar se evaluó el efecto de la sal metálica, empleando (*R*)-Segphos como ligando, KO^tBu como base en DCM como disolvente a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Efecto de la sal metálica

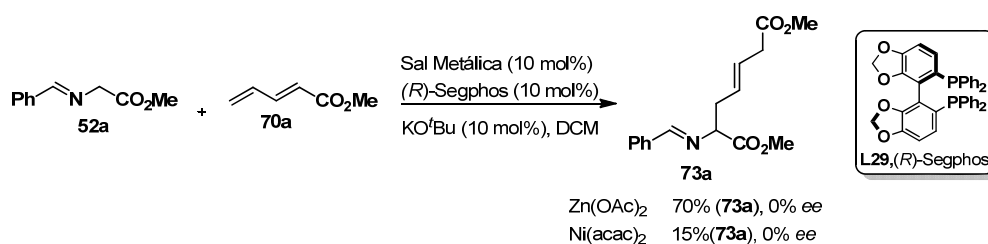


Entrada	Sal metálica	<i>exo:endo</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee(exo)</i> (%) ^[c]
1	CuPF ₆ ^[d]	53:47	56	41
2	Cu(OAc) ₂	49:51	30	nd
3	AgOAc ^[e]	61:39	40	27
4	Cu(OTf) ₂	no reacción	--	--
5	AgSbF ₆	no reacción	--	--
6	Ca(iPrO) ₂	no reacción	--	--

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla *exo:endo* tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H ó IB). [d] Cu(CH₃CN)₄PF₆. [e] Se observa un tercer producto en pequeña cantidad (producto de adición 1,6).

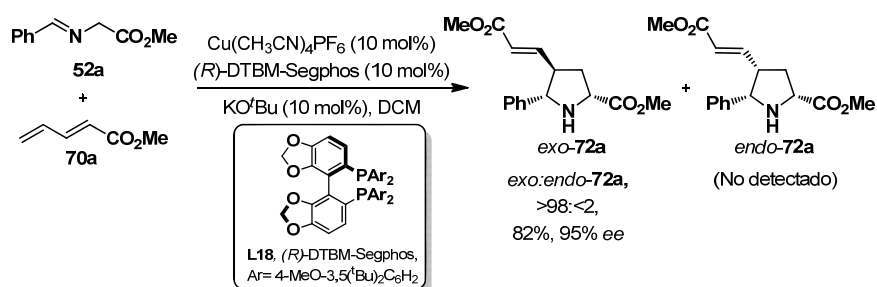
Al emplear Cu(CH₃CN)₄PF₆ como sal metálica se observó que la reacción transcurría únicamente sobre el enlace γ,δ con rendimiento y enantioselectividad moderada (56% rdto, 41% *ee*) y pobre diastereoselectividad (*exo:endo* 53:47, entrada 1). En presencia de Cu(OAc)₂ o AgOAc disminuyó tanto el rendimiento como la enantioselectividad del proceso (entradas 2 y 3). Al utilizar otras fuentes metálicas (Cu(OTf)₂, AgSbF₆ y Ca(iPrO)₂) la reacción no tuvo lugar (entradas 4, 5 y 6).

En cambio, cuando se utilizó $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ se obtuvo el producto de adición 1,6 con buen rendimiento (70%) pero nula enantioselectividad.²⁶⁹ El empleo de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ también condujo a la formación del producto de adición 1,6 aunque con bajo rendimiento (15%) (Esquema 4.15).



Esquema 4.15

A continuación, pasamos a optimizar el resto de parámetros de reacción utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como fuente metálica. En primer lugar se estudió el efecto del ligando, comprobando que con (*R*)-DTBM-Segphos se mejoró notablemente el rendimiento, la diastereoselectividad y enantioselectividad del proceso, obteniéndose únicamente el aducto *exo* con un excelente exceso enantiomérico (95% ee, Esquema 4.16).



Esquema 4.16

A continuación, se llevó a cabo un pequeño estudio del efecto de la base y del disolvente utilizando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-DTBM-Segphos como sistema catalítico (Tabla 4.2).

269. Como subproducto de la reacción se aisló un 9% del aducto correspondiente a la cicloadición sobre el doble enlace α,β .

Tabla 4.2. Efecto de la base y del disolvente

Entrada	Base	Disolvente	<i>exo:endo</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee(exo)</i> (%) ^[c]
1	Et ₃ N	DCM	no reacción	--	--
2	KHMDS	DCM	>98:<2	62	>99
3	KO ^t Bu	THF	>98:<2	64	82
4	KO ^t Bu	ACN	no reacción	--	--
5	KO ^t Bu	Tolueno	>98:<2	83	>99

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento del producto *exo-72a* aislado tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H ó IB).

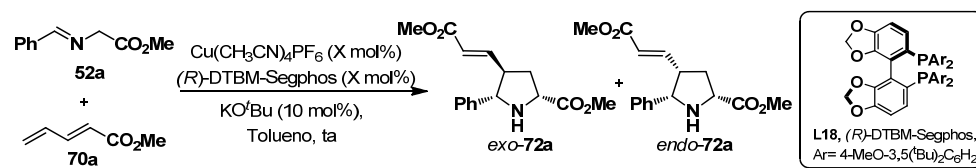
Cuando se utilizó una base débil como la Et₃N la reacción no tuvo lugar (entrada 1). La utilización de KHMDS condujo a la obtención del aducto *exo* con completa selectividad, pero menor rendimiento que al utilizar KO^tBu (62%, >99% *ee*) (entrada 2).

En cuanto al breve estudio del efecto del disolvente, en THF se obtuvo el aducto *exo* con un rendimiento del 64% y completa diastereoselectividad, aunque con menor inducción asimétrica (entrada 3). Por otra parte no se observó reacción en acetonitrilo (entrada 4). Finalmente, al utilizar tolueno se obtuvo únicamente el aducto *exo-72a* con un 83% de rendimiento y enantioselectividad prácticamente completa (entrada 5).

Por lo tanto, las mejores condiciones encontradas para la reacción entre el iminoéster **52a** y el dieno **70a** consisten en la utilización de Cu(CH₃CN)₄PF₆ como sal metálica, (*R*)-DTBM-Segphos como ligando quiral, KO^tBu como base en tolueno a temperatura ambiente. Una vez establecido el sistema catalítico óptimo, pasamos a evaluar el estudio de la carga catalítica. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.3.

La carga catalítica se pudo disminuir hasta un 5 mol% sin observar un descenso significativo en la reactividad, diastereo- y enantioselectividad (98% *ee*, entrada 3). Sin embargo, al rebajar la carga catalítica hasta un 3 mol% se observó un ligero descenso en la enantioselectividad (90% *ee*, entrada 4).

Tabla 4.3. Estudio de la carga catalítica



Entrada	Carga catalítica (X)	<i>exo:endo</i> ^[a]	Rdto (<i>exo</i>) (%) ^[b]	<i>ee</i> (<i>exo</i>)(%) ^[c]
1	10	>98:<2	83	>99
2	7.5	>98:<2	80	>99
3	5	>98:<2	84	98
4	3	>98:<2	83	90

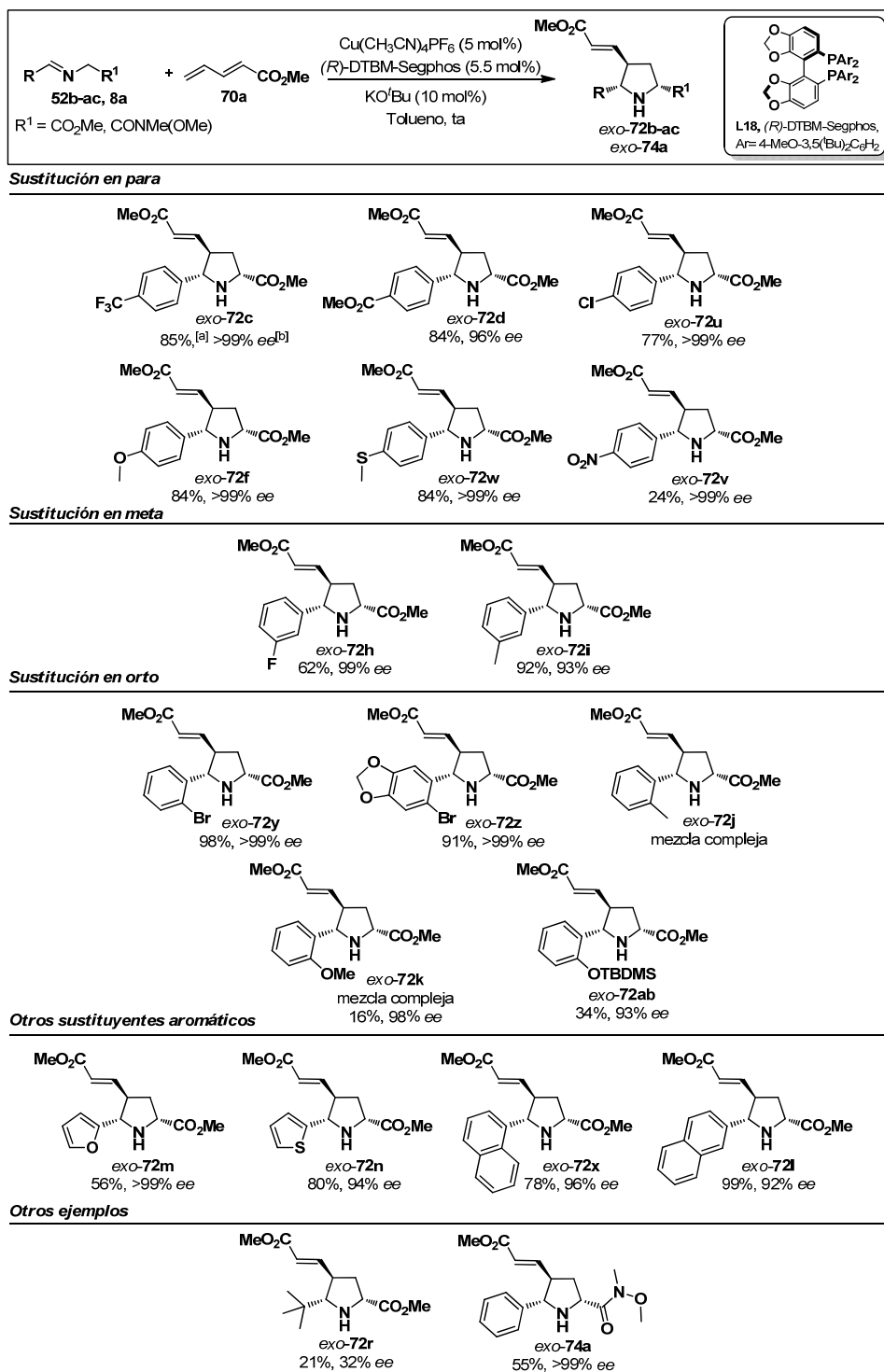
[a] Determinado por $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado tras cromatografía en columna para el compuesto **exo-72a**. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

4.4.3.2. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el α -iminoéster

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, pasamos a evaluar el alcance estructural de la reacción en lo que respecta a la sustitución en el α -iminoéster. Los resultados se recogen en el Esquema 4.17.

El método fue compatible con la utilización de iminoésteres aromáticos independientemente de la posición y naturaleza electrónica del sustituyente. Así, se obtuvieron excelentes resultados al utilizar ariliminoésteres sustituidos en posición *para* tanto con grupos electrón atractores como trifluorometilo (aducto **72c**), éster metílico (aducto **72d**) o halógeno (aducto **72u**) como con sustituyentes ricos en electrones (*p*-MeO- y *p*-MeS-, aductos **72f** y **72w**). La reacción fue completamente *exo*-selectiva en todos los casos obteniéndose excelentes rendimientos (77-85%) y enantioselectividades (96->99% *ee*). Únicamente, al utilizar el iminoéster **52v**, con un sustituyente nitro en posición *para* del anillo aromático, se observó una disminución en la reactividad obteniéndose el aducto **72v** con un 24% de rendimiento, aunque manteniendo la excelente diastereo- y enantioselectividad de la cicloadición (>99% *ee*, aducto *exo*).

De manera similar, también se obtuvieron excelentes resultados cuando la reacción se llevó a cabo con iminoésteres aromáticos sustituidos en posición *meta* independientemente de su naturaleza electrónica (pirrolidinas **72h** y **72i**).



[a] Rendimiento determinado tras cromatografía en columna para los aductos *exo*.
 [b] Determinado por HPLC (véase parte experimental)

Esquema 4.17

Sin embargo, los sustratos con sustituyentes en *orto* mostraron un comportamiento más irregular: mientras que la presencia de un grupo bromo es tolerada perfectamente manteniéndose los niveles de reactividad y selectividad (aductos **72y-z**), al utilizar iminoésteres portadores de un grupo metilo o metoxi, se obtuvieron mezclas complejas de reacción. En el caso del sustrato *orto*-metoxilado el aducto deseado se aisló con un 16% de rendimiento (**72k**, 98% *ee*). Cuando se llevó a cabo la reacción con el iminoéster sustituido con un grupo *terc*-butildimetilsilano en el anillo aromático se observó también una menor reactividad (34% rdto), pero excelentes niveles de diastereo- y enantioselectividad (93% *ee*, aducto **72ab**). Estos resultados indican que la eficiencia de la cicloadición es muy sensible a los efectos estéricos en la posición *orto*.

Por otra parte, los iminoésteres derivados de aldehídos heteroaromáticos como el 2-furil o 2-tienil (**52m-n**) dieron lugar a las pirrolidinas correspondientes (**72m-n**) con buenos rendimientos (56 y 80%), completas diastereoselectividades y excelentes niveles de enantioselectividad (94->99% *ee*). Un comportamiento similar se observó al emplear los iminoésteres derivados del 1 o 2-naftaldehído (**72x**, 78% rdto, 96% *ee* y **72l**, 99% rdto, 92% *ee*).

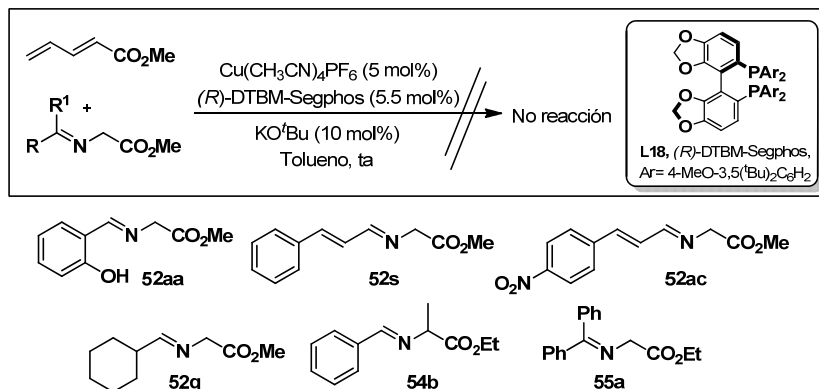
La utilización del iminoéster **52r** con sustitución alifática muy voluminosa (sustituyente *terc*-butilo) condujo al aducto *exo*-**72r** con completa diastereoselectividad, pero bajo rendimiento y enantioselectividad (20%, 32% *ee*).²⁷⁰

Por último, dado que durante el transcurso de esta Tesis Doctoral se desarrolló una metodología para la utilización de α -iminoamidas como precursores de iluros de azometino (capítulo 2), decidimos realizar la cicloadición 1,3-dipolar entre la α -iminoamida **8a** (derivada de la amida de Weinreb) y el dieno **70a**. La reacción transcurrió de manera similar que para el caso de los α -iminoésteres, obteniéndose el aducto **74a** con excelente control de la diastereo- y enantioselectividad (*exo*-**74a**, 55% rdto, >99% *ee*).

En el Esquema 4.18 se recopilan las limitaciones del método, correspondientes a los iminoésteres inertes que no condujeron a la reacción de cicloadición. Así, no se obtuvo producto de reacción cuando se empleó el sustituyente *orto*-fenoxi (**52aa**), el resto alquílico ciclohexilo (**52q**) o sustituyentes

270. Como se indicó en el capítulo de introducción (apartado 1.5.1), son escasos los ejemplos de cicloadición 1,3-dipolar utilizando iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos debido a su menor reactividad y mayor labilidad.

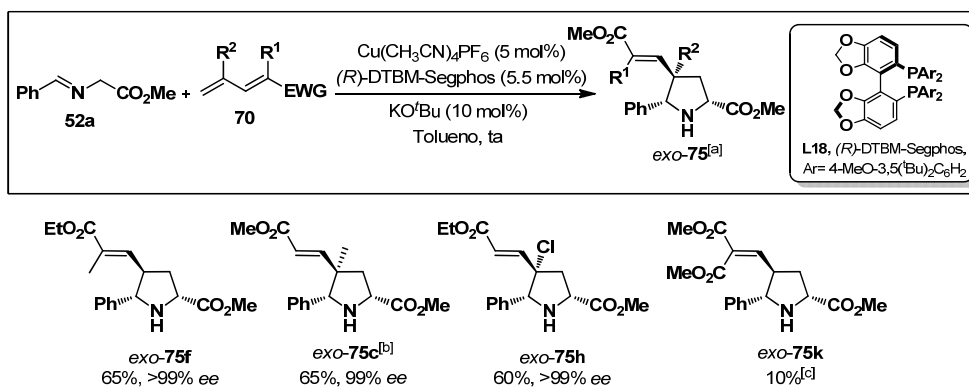
alquenílicos (**52s** y **52ac**). De igual manera, no se obtuvo reacción al utilizar iminas derivadas de la alanina (**54b**) y de la benzofenona (**55a**). La falta de reactividad en estos dos últimos casos es atribuible a la mayor demanda estérica, derivada de la sustitución adicional en el fragmento azometínico.



Esquema 4.18

4.4.3.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el 1,3-dieno

A continuación pasamos a evaluar la generalidad estructural de la reacción con respecto al 1,3-dieno.



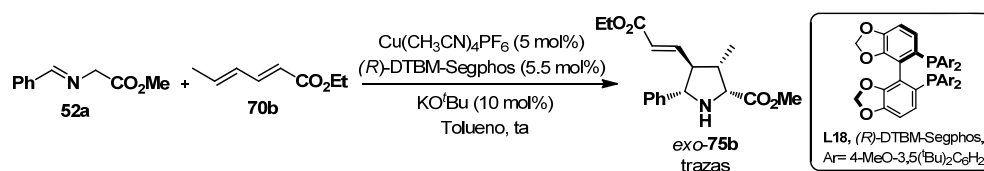
[a] Exceso enantiomérico determinado por HPLC. [b] En diclorometano. [c] ee no determinado.

Esquema 4.19

Comenzamos evaluando el efecto de la introducción de sustituyentes en diferentes posiciones del 1,3-dieno. Como cabía esperar, la presencia de un metilo en la posición α no alteró significativamente ni la reactividad ni la selectividad del proceso (pirrolidina **75f**, 65% rdtó, >99% ee, Esquema 4.19).

El empleo de dienos sustituidos en posición γ y también proporcionó resultados satisfactorios. En estos casos, a pesar de la mayor congestión estérica, la cicloadición tuvo lugar igualmente por el doble enlace terminal lo que conduce a la formación de pirrolidinas con un centro cuaternario en posición 4. Así, al emplear el dieno **70c** con un metilo en la posición γ se obtuvo el aducto **75c** con diastereo- y enantioselectividad prácticamente completas. Igualmente cuando se empleó el dieno **70h** portador de un átomo de cloro en γ , se obtuvo únicamente el aducto *exo*-**75h** con un 60% de rendimiento y completa enantioselectividad (>99% *ee*).

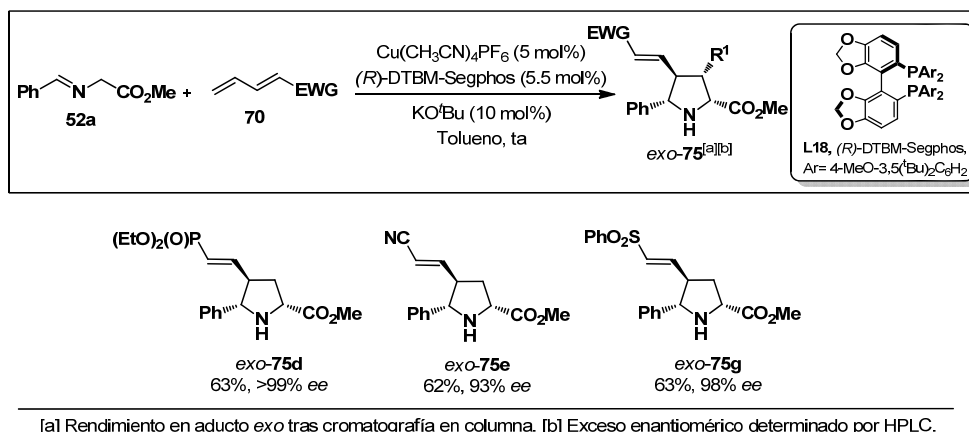
Por el contrario, al utilizar el dieno gem-activado **70k** se obtuvo una mezcla compleja de reacción, observándose únicamente un 10% de producto deseado en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. Al utilizar el dieno más impedido **70b**, portador de un grupo metilo en la posición terminal δ , no se observó reacción recuperándose **70b** inalterado (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

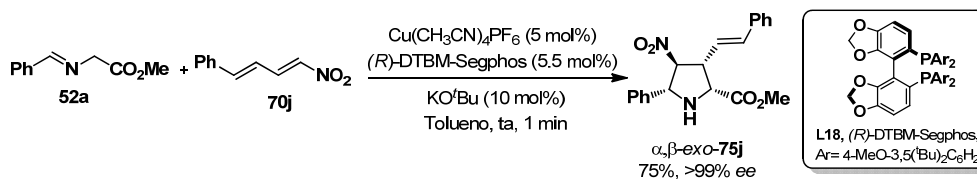
Como otro elemento de diversidad estructural, pasamos a estudiar la reacción de cicloadición utilizando dienos con grupos electrón-atractores diferentes del grupo éster (Esquema 4.21).

La utilización del dieno **70d** con un grupo fosfonato condujo a la formación de la pirrolidina **75d**, resultante de la cicloadición en el enlace γ,δ , con un 63% de rendimiento y completa diastereo- y enantioselectividad. De manera similar, al emplear un dieno activado con un grupo ciano se aisló el aducto *exo*-**75e** (62% rdto, 93% *ee*). Cuando se empleó el 1-fenilsulfonildieno **70g** también se obtuvieron excelentes resultados (aducto *exo*-**75g**, 63% rdto, 98% *ee*).



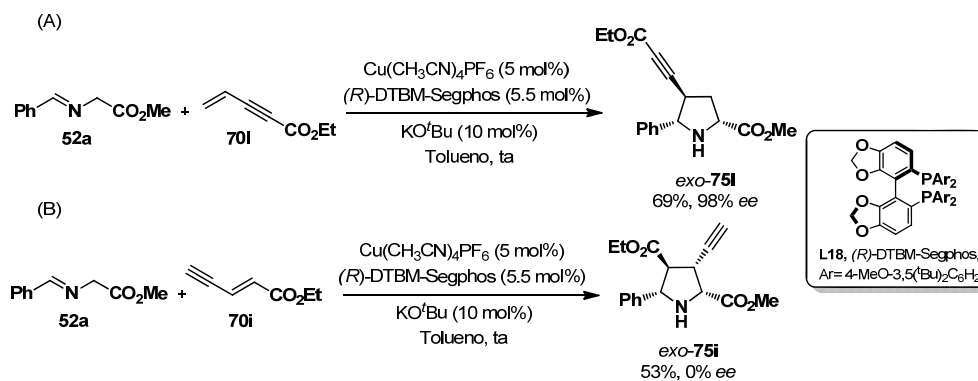
Esquema 4.21

Es interesante destacar que el dieno **70j**, con un grupo nitro como activante, tuvo un comportamiento diferente ya que en este caso se obtuvo únicamente el aducto resultante de la cicloadición por el doble enlace α,β con un 75% de rendimiento y excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 4.22). Este resultado sugiere que con dienos fuertemente activados la cicloadición favorecida tiene lugar en el enlace más pobre en electrones (α,β) en lugar de en el doble enlace terminal (γ,δ).



Esquema 4.22

Por último, abordamos la posibilidad de extender este tipo de reactividad al caso de sistemas enínicos. Así, se estudió el comportamiento de los eninos complementarios **70i** y **70l** (Esquema 4.23). El enino **70l** que posee el doble enlace en las posiciones γ,δ dio lugar a la pirrolidina esperada, con buen rendimiento (69%), completa *exo*-selectividad y excelente enantioselectividad (98% ee) (Esquema 4.23, A). Al utilizar el enino **70i**, con el triple enlace en la posición terminal, la reacción tuvo lugar igualmente por el doble enlace obteniéndose selectivamente el aducto *exo-75i* (53% rdt) pero con nula inducción asimétrica (Esquema 4.23, B).



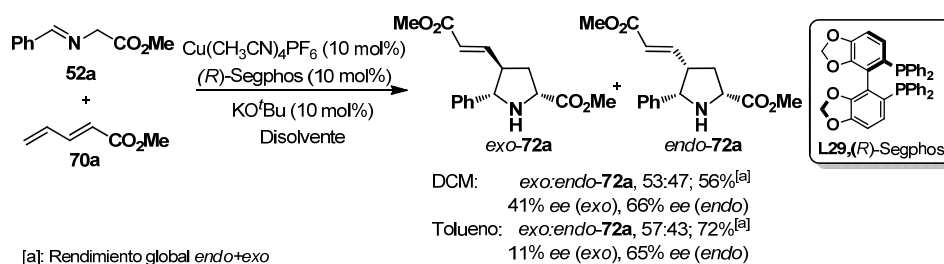
Esquema 4.23

4.4.4. Cicloadición en el doble enlace γ,δ . Serie *endo*

4.4.4.1. Optimización de las condiciones de reacción

En la optimización de la reacción modelo (apartado 4.4.3.1, Tabla 4.1) se observó que al emplear un ligando con menor impedimento estérico como el (R)-Segphos se obtenía una mezcla equimolecular de los aductos *endo* y *exo*. Este resultado nos motivó a llevar a cabo un proceso de optimización de condiciones con el objetivo de obtener mayoritariamente los aductos de configuración *endo*, en lugar de los *exo* obtenidos de forma exclusiva en presencia de (R)-DTBM-Segphos.

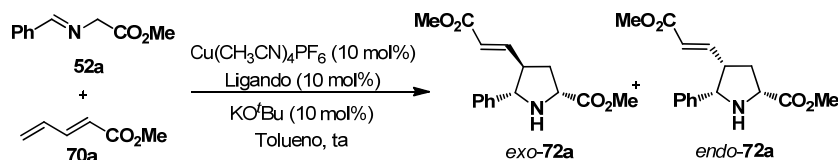
Comenzamos el estudio evaluando el efecto del disolvente en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como sal metálica, (R)-Segphos como ligando, KO^tBu como base a temperatura ambiente. Sin embargo, ninguno de los disolventes empleados (diclorometano, THF, MTBE, benceno, tolueno y cloroformo) condujo a una mejora sustancial de la diastereoselectividad de la reacción. Únicamente la utilización de tolueno mejoró ligeramente la reactividad de la cicloadición, manteniéndose niveles muy similares de diastereo- y enantioselectividad (Esquema 4.24).



Esquema 4.24

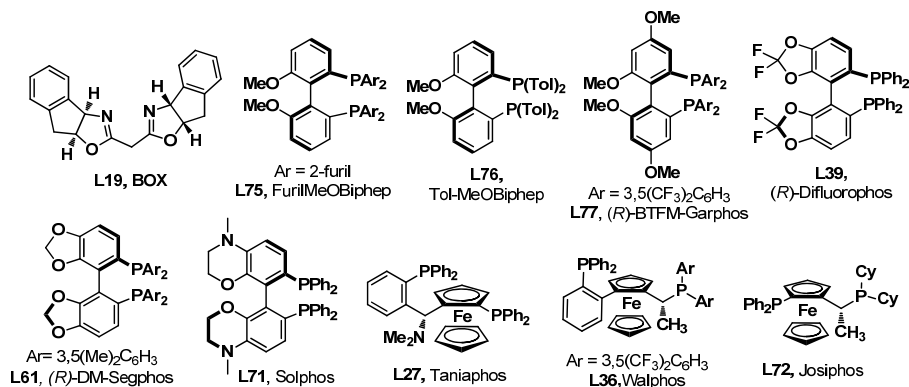
A continuación se realizó un estudio del efecto del ligando quiral en la diastereoselectividad del proceso empleando las mismas condiciones de reacción (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Efecto del ligando quiral



Entrada	Ligando	<i>exo:endo-72a</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee (exo:endo)</i> (%) ^[c]
1	BOX	NR	--	--
2	(<i>R</i>)-DM-Segphos	>98:<2	45	55:--
3	Walphos	>98:<2	56	80:--
4	Taniaphos	81:19	80	24:52
5	Tolil-MeOBiphep	64: 36	51	16:60
6	Solphos	56:44	53	20:60
7	Josiphos	55:45	61	0:35
8	Furil-MeOBiphep	50:50	27	59:37
9	(<i>R</i>)-Difluorophos	51:49	66	10:64
10	(<i>R</i>)-BTfM-Garphos	<2:>98 ^[d]	48	nd:83

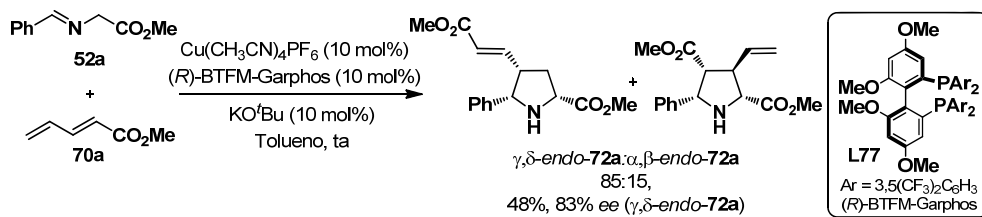
[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla *exo* + *endo* tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB). [d] Se observa también un producto minoritario de reacción correspondiente al aducto α,β-*endo-72a* (Esquema 4.25).



Como se puede observar en la Tabla 4.4 la naturaleza del ligando tiene una gran influencia en la diastereoselectividad de la cicloadición. La mayoría de los ligandos ensayados dieron lugar mayoritariamente al aducto *exo* (entradas 2-7) o mezclas equimoleculares (entradas 8 y 9). Únicamente el ligando (*R*)-BTfM-

Garphos condujo muy mayoritariamente al aducto *endo-72a*, que se aisló con rendimiento moderado (48%) y elevada enantioselectividad (83% *ee*) (entrada 10).

Cabe destacar que al utilizar el ligando (*R*)-BTFM-Garphos prácticamente no se detectó la formación del aducto *exo* en el crudo de ^1H -RMN, observándose en cambio la formación minoritaria del aducto resultante de la cicloadición por el doble enlace α,β del dieno (aducto α,β -*endo*) (Esquema 4.25). Este aducto α,β -*endo* pudo ser separado mediante cromatografía en columna de la mezcla de reacción *exo:endo*.²⁷¹



Esquema 4.25

A continuación pasamos a evaluar el efecto de la base y la temperatura con el sistema catalítico $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-BTFM-Garphos.

Como se observa en la Tabla 4.5 la disminución de la temperatura de la reacción provocó una pérdida de la diastereoselectividad (entrada 2). De entre las bases utilizadas, únicamente la KHMDS condujo a una mejora de los resultados; aislamiento del aducto γ,δ -*endo* con un 53% de rendimiento y 96% *ee* (entrada 3).

Una vez establecido el sistema catalítico óptimo pasamos a evaluar la posibilidad de disminuir la carga catalítica. Sin embargo, al utilizar un 5 mol% de complejo metálico se observó una significativa disminución de la reactividad, selectividad en el doble enlace y enantioselectividad (entrada 4).

271. Paralelamente, se realizó un estudio de optimización para la obtención del aducto α,β -*endo* como producto mayoritario. Desafortunadamente, ninguna de las condiciones ensayadas aportaron buenos resultados. Hasta el momento de escribir esta memoria, las mejores condiciones encontradas fueron la utilización de AgOAc /*(R)*-BTFM-Garphos como sistema catalítico, NaO^tBu como base en tolueno a temperatura ambiente (34% *rdto* y 46% *ee*):

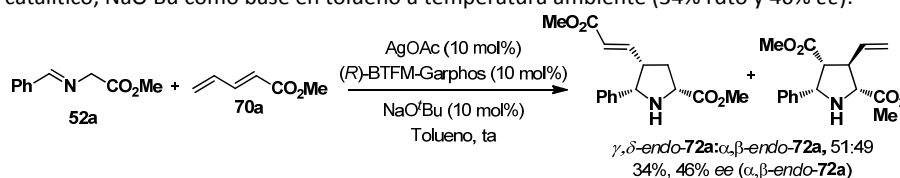
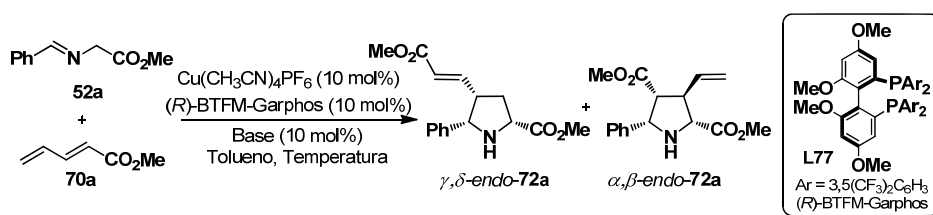


Tabla 4.5. Influencia de la base y de la temperatura



Entrada	Base	Temp. (°C)	<i>endo</i> : α , β - <i>endo</i> ^[a]	Rdto (%) ^[b]	<i>ee</i> (<i>endo</i> : α , β - <i>endo</i>) (%) ^[c]
1	KO ^t Bu	ta	85:15	48:14	83:24
2	KO ^t Bu ^[d]	-20	50:50	nd	nd
3	KHMDS	ta	90:10	53:nd	96:nd
4	KHMDS ^[e]	ta	74:26	50:20	24:nd

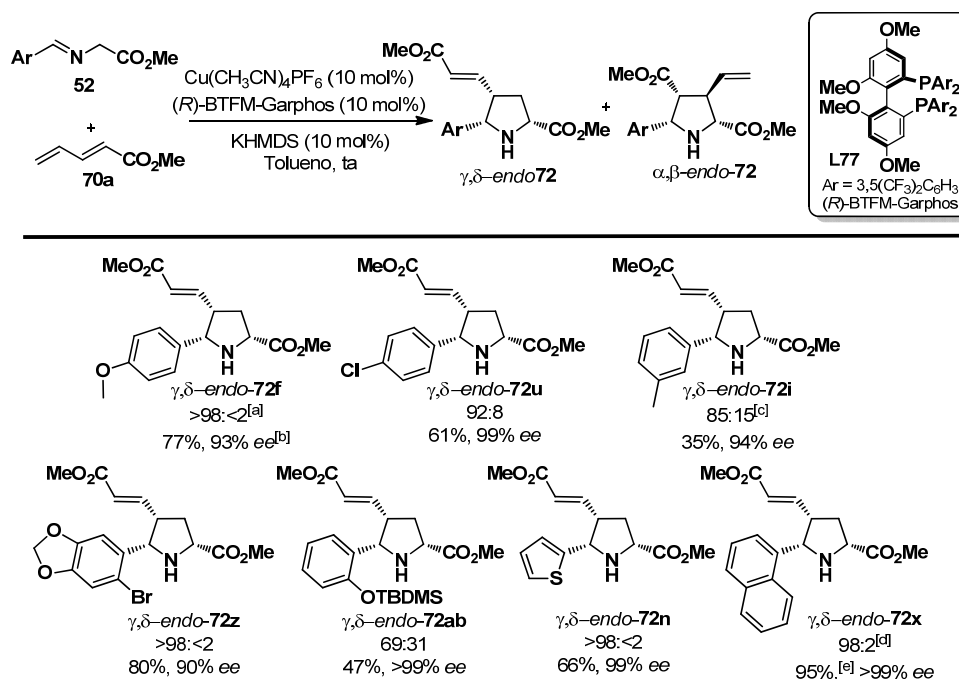
[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento para los compuestos γ , δ -*endo*-**72a** y α , β -*endo*-**72a** aislados tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB y OJ-H). [d] En el crudo de reacción se observa también el producto de adición 1,6. [e] Reacción con un 5 mol% de carga catalítica.

4.4.4.2. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el iluro de azometino

Tomando como condiciones óptimas de reacción el empleo del sistema Cu(CH₃CN)₄PF₆/(*R*)-BTFM-Garphos/KHMDS (10 mol%) en tolueno a temperatura ambiente, pasamos a evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto a la sustitución en el iluro de azometino. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 4.26.

La utilización de iminoésteres con sustituyentes aromáticos condujo a la formación de las pirrolidinas correspondientes (*endo*-**72f-ab**) con buenos rendimientos y selectividades en prácticamente la mayoría de los casos estudiados, independientemente de la posición y naturaleza electrónica de los sustituyentes.

De igual manera, la reacción tuvo lugar con excelentes resultados con la imina heteroaromática derivada del 2-tienilcarboxaldehído (**52n**), obteniéndose únicamente el aducto *endo*-**72n** con buen rendimiento y prácticamente completa enantioselectividad (66%, 99% *ee*). Igualmente, se obtuvieron excelentes resultados cuando se utilizó el iminoéster derivado del 1-naftilo (γ , δ -*endo*-**72x**, 95% *rdto*, >99% *ee*).



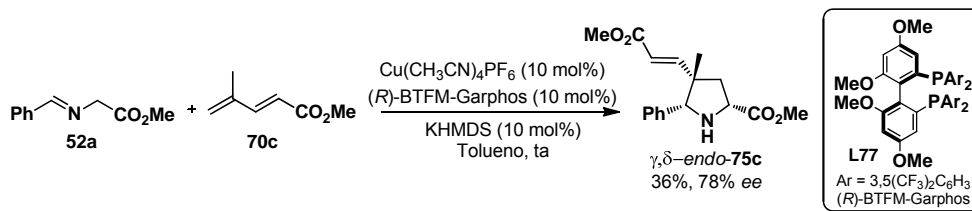
[a] Relación γ,δ -endo-**72**: α,β -endo-**72** determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento determinado tras cromatografía en columna para los aductos γ,δ -endo y ee determinado por HPLC. [c] Se detectó la formación del producto minoritario γ,δ -exo-**72i** (~15%). [d] Se detectó el aducto γ,δ -exo-**72x** como producto minoritario de la reacción (~8%). [e] Rendimiento tras cromatografía en columna para la mezcla γ,δ -endo:exo-**72x**.

Esquema 4.26

4.4.4.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en 1,3-dieno

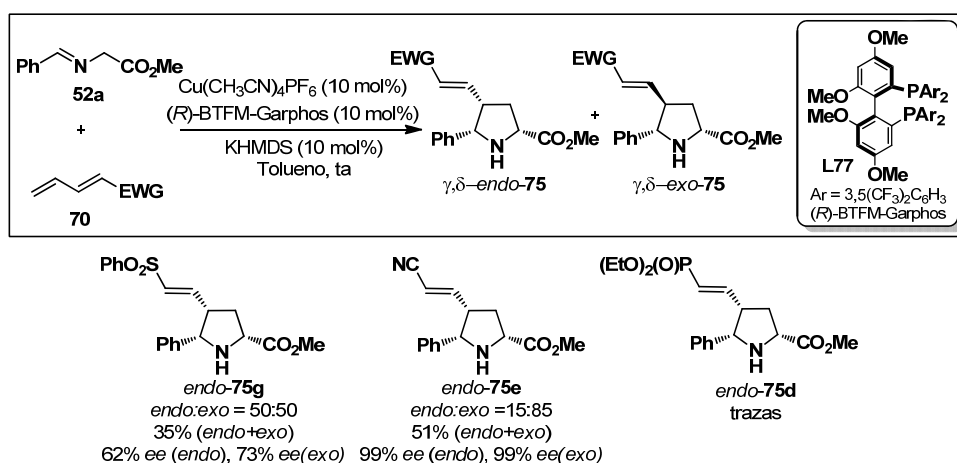
A continuación, pasamos a evaluar brevemente el alcance estructural de la reacción en lo que respecta a la sustitución en el dieno. La mayoría de los dienos estudiados mostraron menores niveles de reactividad y selectividad que en el caso de la serie *exo*, lo que se tradujo en rendimientos inferiores para el aducto mayoritario.

Al emplear el pentanodienoato de metilo **70c**, sustituido con un grupo metilo en la posición γ , se observó únicamente por ^1H -RMN la cicloadición por el enlace doble terminal. La menor reactividad de este dieno condujo a la pirrolidina *endo*-**75c** con un centro cuaternario en C-4 con un 36% de rendimiento aislado (79% ee) (Esquema 4.27).



Esquema 4.27

Con otros dienos activados portadores de grupos activantes diferentes del grupo éster también se observó una gran selectividad en la cicloadición por el doble enlace terminal, aunque con la formación de mezclas de aductos *endo* + *exo* (Esquema 4.28).

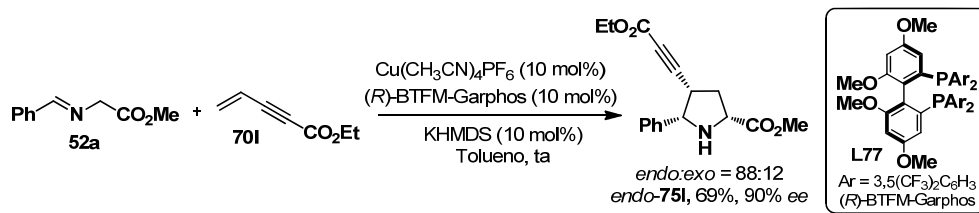


Esquema 4.28

Así, al utilizar el dieno sulfonilado **70g** se obtuvo una mezcla equimolecular de los aductos *endo:exo-75g*, que se aislaron con moderado rendimiento y enantioselectividad (62% ee y 73% ee, respectivamente). En el caso del dienilnitrilo **70e** la cicloadición fue marcadamente *exo*-selectiva (*endo:exo* = 15:85), obteniéndose ambos aductos **75e** con excelente enantioselectividad (99% ee). Por último, el dieno portador del grupo fosfonato **70d** resultó inerte en las condiciones de reacción, incluso tras 50 horas.

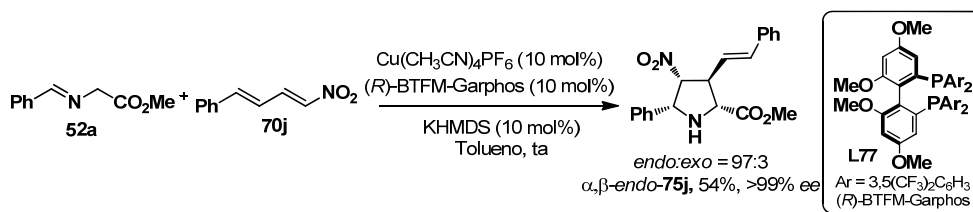
Por el contrario, se obtuvo un mejor resultado al emplear el enino **70l**, que condujo a la cicloadición por el doble enlace con buena *endo*-selectividad, reactividad y enantioselectividad, aislándose tras purificación cromatográfica la

alquinil pirrolidina *endo*-**75i** con un rendimiento del 69% y un 88% *ee* (Esquema 4.29).



Esquema 4.29

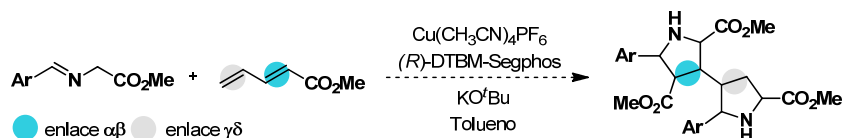
Al igual que sucedió en la serie *exo*, al realizar la reacción entre el iminoéster **52a** y el dieno fuertemente activado **70j**, portador de un grupo nitro, se obtuvo el aducto **75j** correspondiente a la cicloadición por el doble enlace α,β . La reacción transcurrió con prácticamente completa *endo*-selectividad y enantioselectividad (Esquema 4.30).



Esquema 4.30

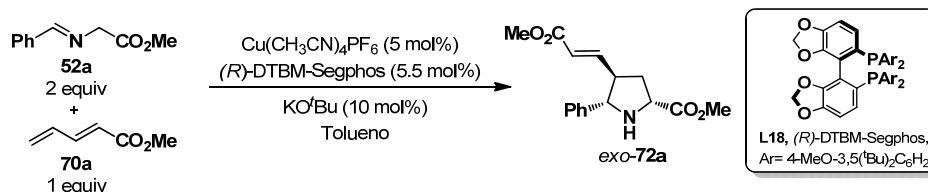
4.4.5. Doble cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoésteres y 1,3-dienos

Como se ha descrito anteriormente, la reacción de cicloadición entre iminoésteres y dienos activados empleando el sistema catalítico $\text{Cu}^I/((R)\text{-DTBM-Segphos})$ es quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectiva. Asimismo, las pirrolidinas resultantes poseen un doble enlace activado, por lo que son potenciales candidatos para una segunda cicloadición, lo que permitiría el acceso a 3,2-bispirrolidinas (Esquema 4.31).



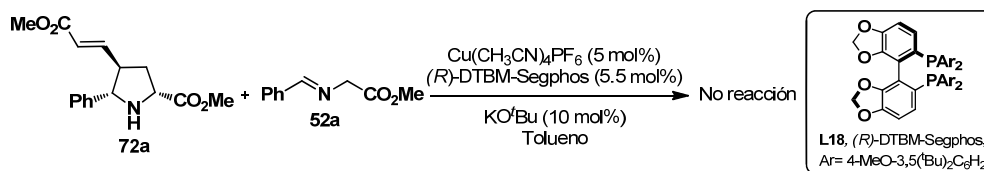
Esquema 4.31

En una primera aproximación llevamos a cabo la reacción en las condiciones habituales para la obtención de los aductos *exo*, pero utilizando 1 equivalente de dieno (**70a**) y 2 equivalentes de iluro de azometino (**52a**). Sin embargo, se obtuvo únicamente el producto correspondiente a la primera cicloadición (**72a**) (Esquema 4.32).



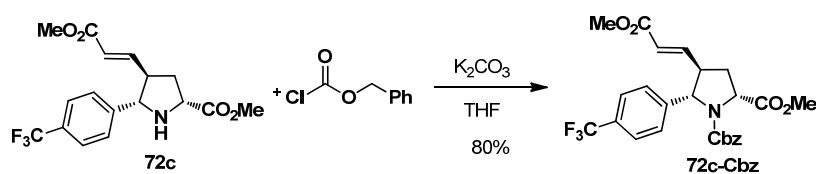
Esquema 4.32

Decidimos por tanto intentar llevar a cabo el proceso de doble cicloadición en dos etapas. Así, la reacción entre el aducto **72a** y el iminoéster **52a** utilizando las condiciones optimizadas previamente, tampoco dio lugar al aducto de doble cicloadición, recuperándose el producto de partida **72a** (Esquema 4.33).



Esquema 4.33

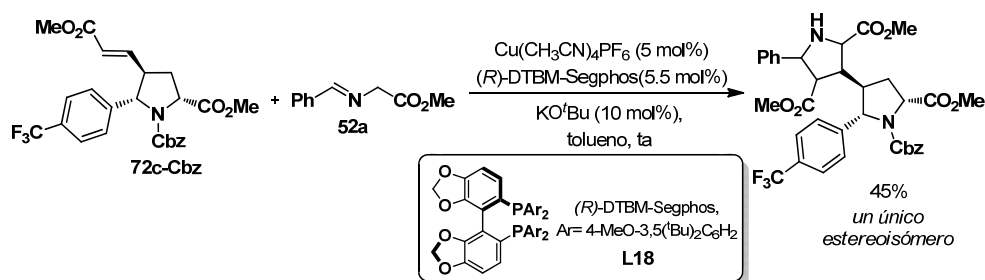
Pensando que la presencia del grupo *NH* libre, potencialmente coordinante, podría contribuir a la falta de reactividad, decidimos llevar a cabo su protección como Cbz en las condiciones estándar. Para ello tomamos como modelo el aducto **72c** portador de un grupo trifluorometilo en posición *para* (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

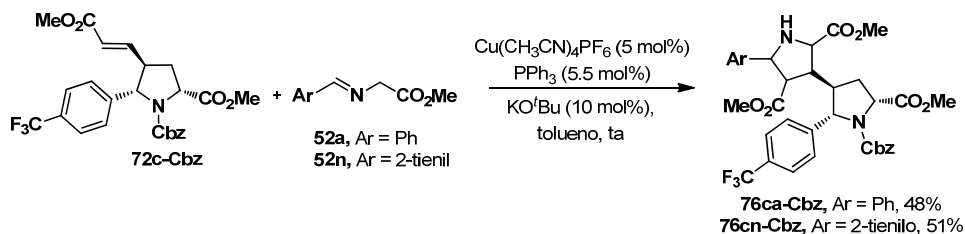
Cuando se llevó a cabo la reacción entre la pirrolidina protegida **72c-Cbz** y el iminoéster **52a** sí se observó la formación de la bispirrolidina (**76ca-Cbz**) con un

rendimiento del 45% y completa diastereoselectividad (únicamente se detectó la presencia de un aducto en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción, Esquema 4.35).



Esquema 4.35

A continuación, para comprobar si la diastereoselectividad de la segunda cicloadición está controlada por el complejo metálico quiral o por los centros estereogénicos presentes en la pirrolidina **72c-Cbz**, se llevó a cabo la reacción en las condiciones habituales pero utilizando trifenilfosfina (**L78**) como ligando. La reacción entre **72c-Cbz** y el iminoéster **52a** dio lugar a la formación de la bispirrolidina **76ca-Cbz** con buen rendimiento y completa diastereoselectividad. Se puede concluir por tanto que no es necesaria la presencia de un ligando quiral para controlar la selectividad de la segunda cicloadición. De manera similar, se obtuvieron buenos resultados al emplear el iminoéster heteroaromático **52n** que dio lugar a la bispirrolidina **76cn-Cbz** (51 % rdto, Esquema 4.36).



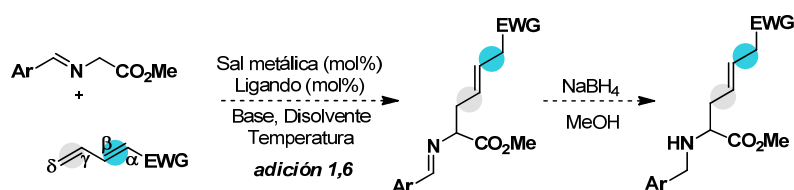
Esquema 4.36

La determinación de la configuración absoluta del segundo anillo pirrolidínico está pendiente de la obtención de un cristal de calidad suficiente para llevar a cabo un estudio de difracción de rayos X.

4.4.6. Adición 1,6 de α -iminoésteres a 1,3-dienos activados. Optimización y alcance estructural de la reacción

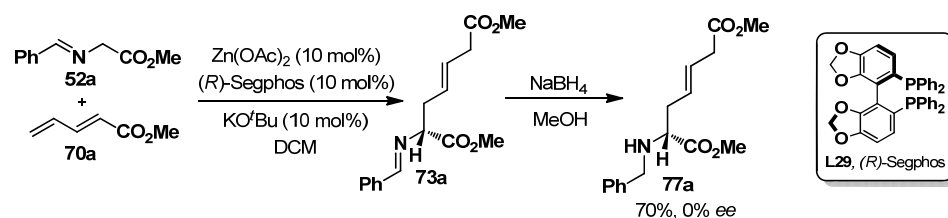
Tomando como punto de partida los resultados obtenidos en el proceso inicial de optimización de condiciones (Esquema 4.15), nos planteamos encontrar un sistema catalítico que nos permitiese la obtención selectiva del producto de adición 1,6 en lugar del producto de cicloadición.

Con este propósito elegimos como sustratos modelo el iminoéster **52a** y el dieno **70a**. Dada la baja estabilidad de la agrupación aldimina, para poder llevar a cabo la determinación del exceso enantiomérico por HPLC decidimos reducir *in situ* la imina a la bencilamina correspondiente, utilizando NaBH_4 en MeOH (Esquema 4.37).²⁷²



Esquema 4.37

En el proceso previo de optimización, los mejores resultados se habían obtenido utilizando $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ como sal metálica, KO^tBu como base en diclorometano; condiciones que dieron lugar al producto de adición 1,6 con un 70% de rendimiento pero nula enantioselectividad (Esquema 4.38).



Esquema 4.38

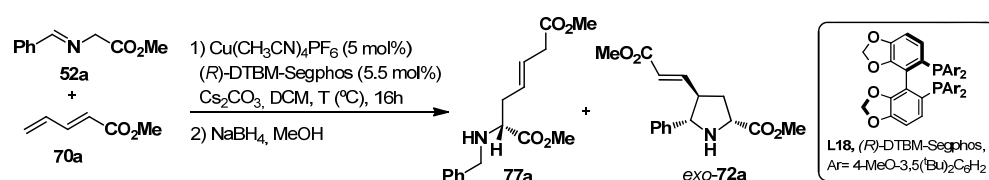
En primer lugar decidimos estudiar el efecto del ligando quiral. Sin embargo, utilizando $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ como sal metálica no se observó inducción asimétrica en

272. Estas condiciones habían sido utilizadas previamente en nuestro grupo de investigación para la reducción de sustratos similares: J. Hernández-Toribio, T. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150.

ninguna de las condiciones ensayadas.²⁷³ Por lo tanto, decidimos retomar el empleo del sistema catalítico Cu^I/DTBM-Segphos y evaluar el efecto de la base, el disolvente y la temperatura.

Como se indicó anteriormente (apartado 4.4.3.1), a temperatura ambiente, independientemente del disolvente empleado únicamente se observaba producto de cicloadición. Tras evaluar varias bases y disolventes a baja temperatura se observó que la combinación Cs₂CO₃/DCM a 0 °C daba lugar a una mezcla equimolecular de productos de adición y cicloadición (Tabla 4.6, entrada 1). Cuando se llevó a cabo la reacción a -20 °C la selectividad mejoró sustancialmente hasta una relación **77a**:**72a** 89:11, aislándose el producto de adición **77a** con un rendimiento del 75% y un 91% *ee* (Tabla 4.6, entrada 3). Cuando se efectuó el proceso a -40 °C no se observó ninguna reacción (entrada 4).

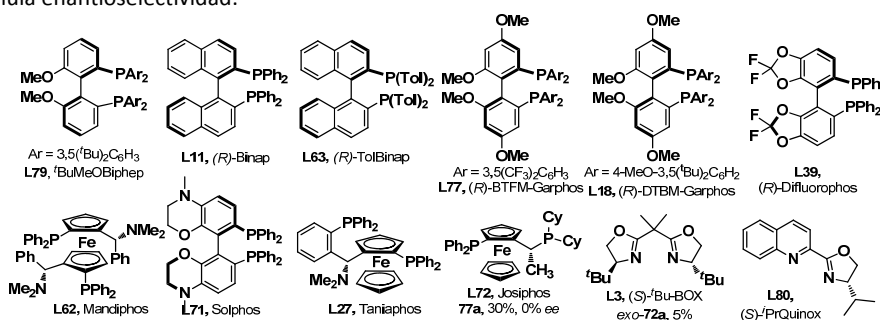
Tabla 4.6. Influencia de la temperatura



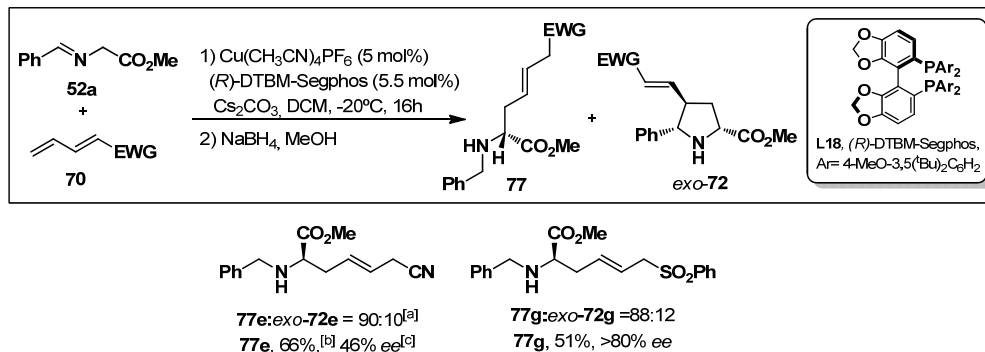
Entrada	Temperatura (°C)	77a : exo-72a ^[a]	Rdto (77a) (%) ^[b]	<i>ee</i> (77a) (%) ^[c]
1	0	51:49	--	--
2	-10	74:36	60	64
3	-20	89:11	75	91
4	-40	no reacción	--	--

[a] Determinado por ¹H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento para el compuesto **77a** tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak OJ-H).

273. De todos los ligandos ensayados únicamente utilizando Josiphos como ligando se observó como producto de reacción el compuesto de adición 1,6, aislándose con un 30% de rendimiento pero nula enantioselectividad:



Por lo tanto establecimos como condiciones óptimas de reacción la utilización del sistema catalítico $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-DTBM-Segphos (5 mol%), Cs_2CO_3 como base en diclorometano a -20°C . Una vez optimizadas las condiciones de reacción, pasamos a evaluar el alcance estructural de la reacción en lo que respecta al dieno (Esquema 4.39).

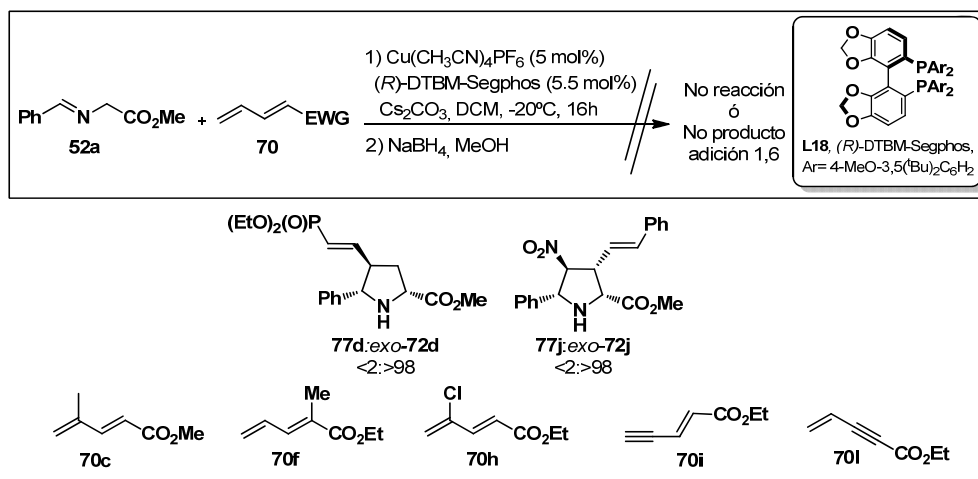


[a] Relación **77**:*exo*-**72** determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento aislado de los compuestos **77** tras cromatografía en columna. [c] Determinado por HPLC.

Esquema 4.39

La reacción fue poco general ya que únicamente los dienos con un grupo nitrilo y sulfona condujeron a los productos de adición deseados. Así, al emplear **70e** como dieno se obtuvo el producto de adición con buen rendimiento pero baja enantioselectividad (66%, 46% ee, **77e**). Mejores resultados se obtuvieron al emplear el dieno sulfonilado (aducto **70g**, 51%, >80% ee).

En cambio los dienos **70d** y **70j**, portadores de los grupos fosfonato y nitro, condujeron exclusivamente a los productos de cicloadición (*exo*-**72d** y *exo*-**72j**). Bajo estas condiciones experimentales, la reacción utilizando el resto de los dienos (**70c**, **70f**, **70h**) o eninos (**70i**, **70l**) no condujo a la formación de los productos de adición ni de cicloadición (Esquema 4.40).



Esquema 4.40

4.4.7. Síntesis formal de compuestos de interés. Núcleo policíclico de la gracilamina y hexahidrocromeno[4,3-b]pirrolidinas

Las estructuras de tipo hexahidrocromeno[4,3-b]pirrolidina han sido muy estudiadas a lo largo de los años dado su gran interés farmacológico. Por ejemplo, han sido empleados como análogos conformacionalmente restringidos de la nicotina o rivastigmina²⁷⁴ y utilizados para el tratamiento del Parkinson, psicosis, desórdenes de la memoria y ansiedad.²⁷⁵

Además, la estructura de estos cromenos está presente en una gran variedad de compuestos naturales como los alcaloides derivados de la martinelina,^{276,277} que

274. a) X. B. Yang, S. J. Luo, F. Fang, P. Liu, Y. Lu, M. Y. He, H. B. Zhai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2240. b) M. L. Bolognesi, M. Bartolini, A. Cavalli, V. Andrisano, M. Rosini, A. Minarini, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5945.
275. a) M. Rossini, R. Budriesi, M. G. Bixel, M. L. Bolognesi, A. Chiarini, F. Hucho, P. Krogsgaard-Larsen, A. Mellor, I. R. Minarini, V. Tumiatti, P. N. R. Usherwood, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5212. b) M. L. Bolognesi, V. Andrisano, M. Bartolini, A. Minarini, M. Rosini, V. Tumiatti, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 105.
276. a) C. J. Lovely, H. Mahmud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2079. b) H. Mahmud, C. J. Lovely, H. V. R. Dias, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4095. c) B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4217. d) D. A. Powell, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2913. e) Y. He, H. Mahmud, B. R. Wayland, H. V. R. Dias, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1171. f) Y. He, R. Moningka, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1251. g) P. Y. Ng, C. E. Masee, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3999. h) M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Osborne, P. J. Stevenson, N. Thompson, A. D. Walker, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3977. i) V. Badarinarayana, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2607. j) S. Ikeda, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2007**, 504. k) Y. Yoshitomi, H. Arai, K. Makino, Y. Hamada, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11568. l) S. Comesse, M. Salseme, A. Daïch, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5566. m) B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439. n) R. Le Goff, A. M.

poseen actividad antibacteriana y antiinflamatoria (Figura 4.2).²⁷⁸ Finalmente, la estructura base de hidrocromeno posee por sí misma interés biológico, ya que es antagonista de los receptores de dopamina D₃.²⁷⁹

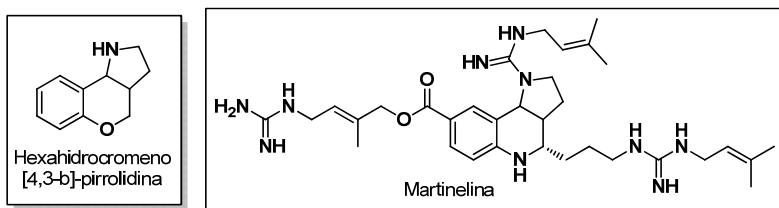
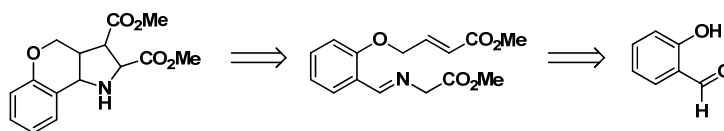


Figura 4.2. Estructura del hexahidrocromeno[4,3-b]-pirrolidina y de un compuesto natural relacionado

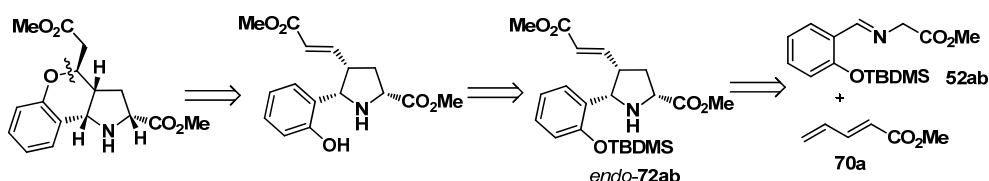
La importancia de este esqueleto hererocíclico se traduce en el desarrollo reciente de métodos eficientes para su preparación, en particular en su versión asimétrica. Una de las estrategias más utilizadas para la síntesis de estos compuestos es la cicloadición [3+2] intramolecular de derivados del salicilaldehído (Esquema 4.41).^{280,33f, 151, 40d}

-
- Lawson, A. Daïch, S. Comesse, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *11*, 1818. o) Z. Rong, Q. Li, W. Lin, Y. Jia, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4432.
277. P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175.
278. a) K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Bernad, M. J. Salvatore, W. C. Lumma, P. S. Anderson, St. M. Pitzemberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682. b) N. Arumugam, R. Raghunathan, A. I. Almansour, U. Karama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1375.
279. a) T. Dubuffet, O. Muller, S. S. Simonef, J. -J. Descombes, M. Laubie, T. J. Verheuren, G. Lavielle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 349. b) T. Dubuffet, A. Newman-Tancerdi, D. Cussac, V. Audinot, A. Loutz, M. J. Millán, G. Lavielle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2059.
280. Síntesis de este tipo de compuestos mediante cicloadición 1,3-dipolar intramolecular: a) O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1984**, 797. b) P. Armstrong, R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547. c) R. Grigg, L. M. K- Amornraksa, D. Barr, G. Donegan, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4649. d) S. Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1960. e) N. Duffy, M. J. Dorrierty, J. F. Malone, S. Rajviroongita, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2213. f) G. Bashiardes, I. Safir, F. Barbot, J. Laduranty, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8417. g) W. Zhang, Y. Lu, S. Geib, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2269. h) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, R. R. Kostikov, J. Kopf, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1341. i) A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, A. A. Bepokoev, R. R. Kostikov, J. Kopf, Z. A. Starikova, M. Y. Antipin, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 922. j) J. Pospíšil, M. Potáček, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337. k) N. Li, J. Song, X. -F. Tu, B. Liu, X. -H. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016. l) N. J. Parmar, B. R. Pansuriya, B. M. Labana, R. Kant, V. K. Gupta, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17527. m) V. Hornillos, M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2140.
33. f) J. Parmar, B. R. Pansuriya, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4075.
151. L. Tian, G. -Q. Xu, Y. -H. Li, Y. -M. Liang, P. -F. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2428.
40. d) R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431.



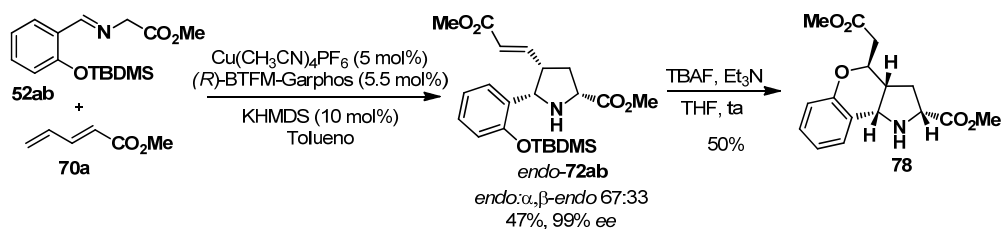
Esquema 4.41

Una aproximación muy convergente y directa para la preparación enantioselectiva de hexahidrocromeno[4,3-b]pirrolidina podría consistir simplemente en la ciclación del aducto *endo-72ab* (desarrollado en esta Tesis Doctoral) mediante desprotección y posterior adición tipo oxa-Michael (Esquema 4.42).



Esquema 4.42

Como se indicó anteriormente, la reacción entre el iminoéster **52ab** y el dieno **70a** en presencia del ligando (*R*)-BTFM-Garphos proporciona mayoritariamente el aducto *endo-72ab* con un 47% de rendimiento y completa enantioselectividad (Esquema 4.43). El tratamiento del aducto **72ab** con TBAF dio lugar directamente a la formación del tríciclo **78** que se aisló con un 50% de rendimiento como único diastereómero (para la asignación configuracional del nuevo centro formado, véase apartado 4.5.6).



Esquema 4.43

La gracilamina aislada en 2005 de la *Galanthus gracilis*, una planta de las montañas turcas, presenta propiedades antitumorales, antivirales, antiinflamatorias y como inhibidores de la acetilcolinesterasa (Figura 4.3).²⁸¹

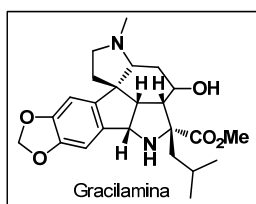
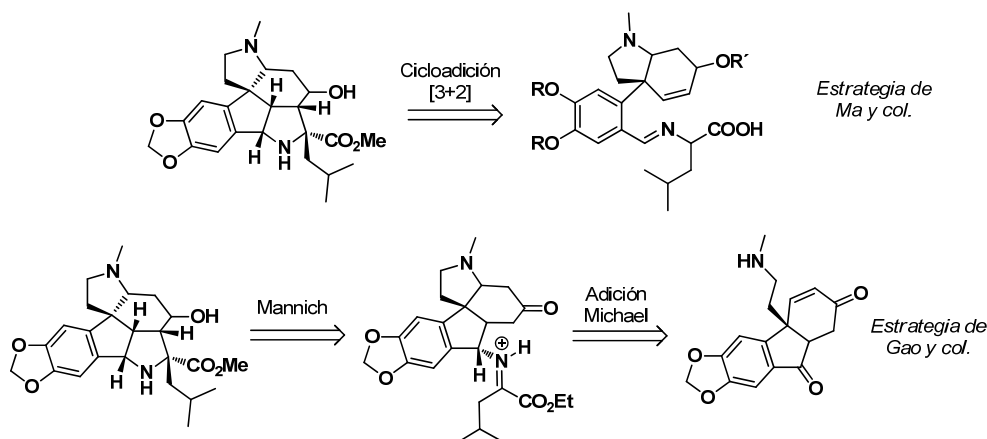


Figura 4.3. Estructura de la gracilamina

Recientemente, los grupos de Ma²⁸² y Gao²⁸³ han descritos los únicos ejemplos descritos en la bibliografía para la preparación de la (±)-gracilamina. La síntesis descrita por el grupo de Ma se basa en la utilización de una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular entre un iluro de azometino y un alqueno como etapa clave. En cambio, el grupo de Gao utiliza una adición de Michael y una reacción de Mannich intramolecular para la construcción del esqueleto pirrolidínico (Esquema 4.44).



Esquema 4.44

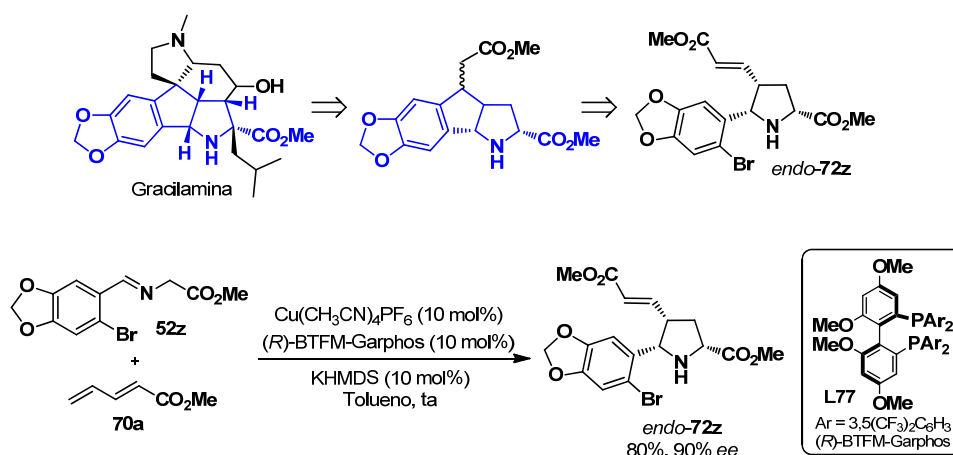
Si analizamos la estructura de la gracilamina el esqueleto tetracíclico central se podría preparar fácilmente a partir del aducto *endo*-72z. Como se indicó

281. N. Ünver, G. I. Kaya, *Turk. J. Chem.* **2005**, 26, 547.

282. S. Tian, W. Zi, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10141.

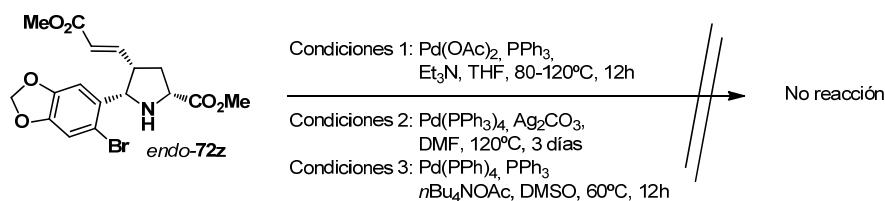
283. Y. Shi, B. Yang, S. Cai, S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9539.

anteriormente esta pirrolidina se obtuvo mediante cicloadición entre el dieno **70a** y el iminoéster **52z** con un rendimiento del 80% y 90% ee (Esquema 4.45).



Esquema 4.45

Para la reacción de ciclación a partir del aducto **endo-72z** estudiamos varias posibilidades. En primer lugar intentamos llevar a cabo una reacción de Heck intramolecular. Sin embargo, la ciclación no tuvo lugar en ninguna de las condiciones ensayadas (Esquema 4.46).



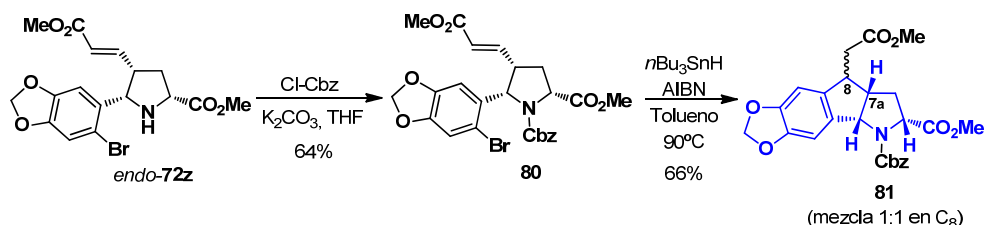
Esquema 4.46

Otra posible aproximación para la obtención del esqueleto tetracíclico de la gracilamina sería la ciclación radicalaria 5-*exo* del radical aromático generado tras ruptura homolítica del enlace C–Br.²⁸⁴ Sin embargo, al someter el aducto **endo-72z**

284. a) R. Viswanathan, D. Mutnick, J. N. Jonhston, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7266. b) R. Viswanathan, C. R. Smith, E. N. Prabhakaran, J. N. Jonhston, *Org. Chem.* **2008**, 73, 3040. c) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6334.

a las condiciones habituales de generación de radicales ($n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) no se obtuvo el producto deseado.²⁸⁵

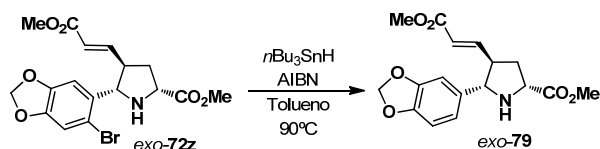
Afortunadamente, cuando se llevó a cabo la reacción sobre el aducto con el nitrógeno protegido como Cbz la reacción sí tuvo lugar, obteniéndose el tetraciclo **81** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros en el nuevo centro generado que no pudo ser separada por cromatografía en columna (Esquema 4.47).

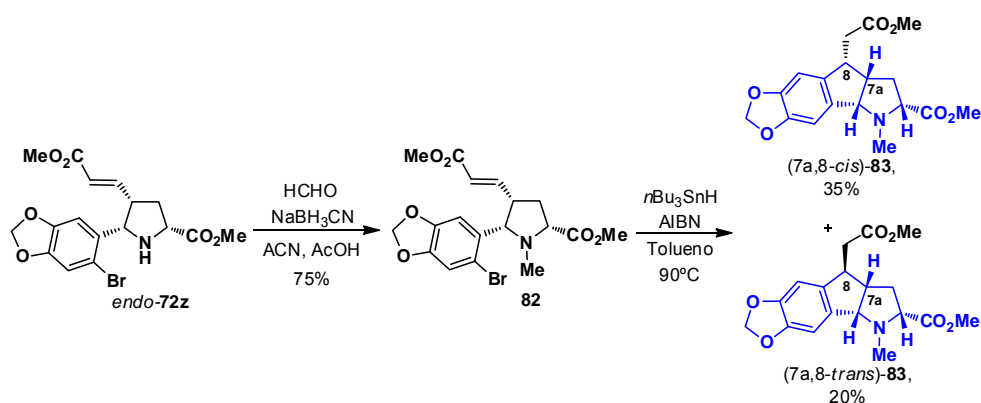


Esquema 4.47

Dado que el compuesto **81** se obtiene como mezcla inseparable de diastereoisómeros, para poder elucidar la configuración del nuevo centro formado nos propusimos simplificar la sustitución necesaria en el nitrógeno de la pirrolidina. Para ello procedimos a la metilación del aducto *endo-72z* con formaldehído/ NaBH_3CN , que proporcionó la *N*-metil pirrolidina **82** con un rendimiento del 75%. Cuando se realizó la reacción de ciclación radicalaria sobre **82** se obtuvo igualmente una mezcla de epímeros en C-8, que en este caso sí pudieron ser separados por cromatografía en columna obteniéndose con un 35% y 20% de rendimiento (Esquema 4.48). La asignación estereoquímica de ambos diastereoisómeros se estableció mediante estudios de RMN (véase apartado 4.5.7).

285. Cuando se llevó a cabo la reacción con el aducto *exo-72z* se obtuvo el producto desbromado, ya que debido a la disposición *trans* en $\text{C}_4\text{-C}_5$ la ciclación es desfavorable frente a la reducción del radical.





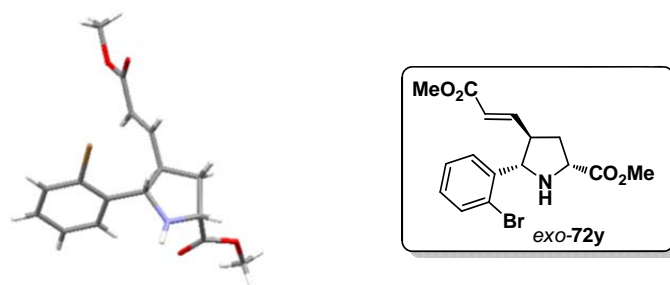
Esquema 4.48

4.5 ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y CONFIGURACIONAL

4.5.1. Cicloadición entre el iminoéster **52z** y el dieno **70a**. Serie *exo*

La configuración relativa *exo* y absoluta ($2R$, $4R$, $5S$) de las pirrolidinas **exo-72a-ab**, **74a** y **75b-l** se estableció mediante una combinación de estudios de RMN y de difracción de rayos X.

El análisis de difracción de rayos X del producto **exo-72y**, portador de un grupo 2-bromofenilo en la posición 5 de la pirrolidina, permitió confirmar la configuración relativa *exo* y establecer inequívocamente su configuración absoluta (Figura 4.4).

Figura 4.4. Estructura de rayos X del compuesto **exo-72y**

Por analogía estructural, dado que todas las reacciones de cicloadición utilizando Cu^{I} -DTBM-Segphos como complejo metálico proporcionaron un aducto muy mayoritario, se ha extrapolado que todas las pirrolidinas obtenidas presentan

la misma configuración. En concordancia con ello, las pirrolidinas **72**, **74** y **75** presentan un desplazamiento químico muy similar en los protones H-2 ($\delta = 3.87 - 4.11$ ppm) y H-5 ($\delta = 3.88 - 4.58$ ppm), así como una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C₄-C₅ ($J_{4-5} = 8.7 - 9.5$ Hz) (Figura 4.5).

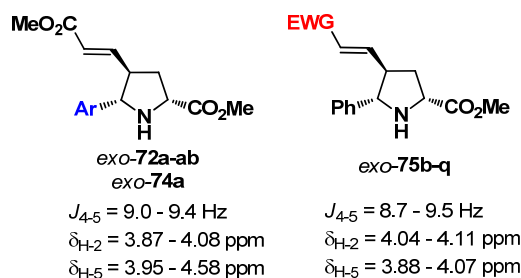


Figura 4.5. Rango de constantes de acoplamiento (J_{4-5}) y desplazamientos químicos de H₂, H₅, en los aductos *exo* **72**, **74** y **75**

4.5.2. Asignación configuracional *serie endo*. Estudio comparativo por RMN entre series *exo* y *endo*

Se realizaron estudios de RMN para poder elucidar la configuración absoluta y relativa de los aductos *endo* obtenidos al utilizar el sistema catalítico Cu^I/BTfM-Garphos. En primer lugar establecimos si estas pirrolidinas presentaban una configuración 2,5-*cis* o 2,5-*trans*. Para determinar este hecho se realizaron experimentos nOe para los compuestos *exo*-**72n** y *endo*-**72n** (Figura 4.6). Se puede observar que para el aducto *exo*-**72n** con disposición 2,5-*cis* establecida inequívocamente mediante difracción de rayos X, la correlación entre los protones H₅ y H₂ tiene un valor del 0.43%. El aducto *endo*-**72n** presenta un nOe de valor muy similar (0.50%), que sugiere que ambos compuestos presentan una configuración 2,5-*cis*.

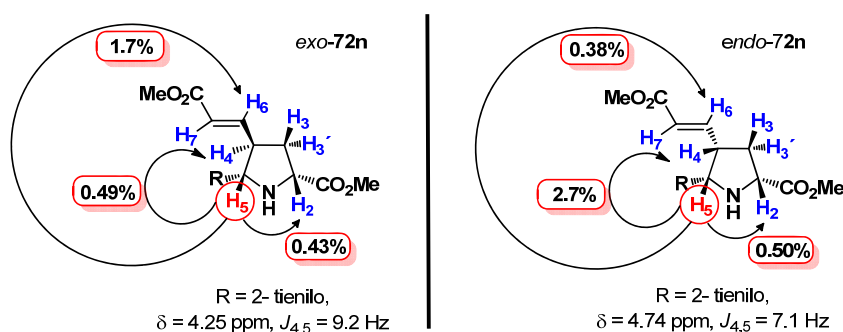


Figura 4.6. Experimentos nOe selectivo en H₅ para los compuestos *exo:endo*-**72n**

Por otro lado, el compuesto *exo*- presenta una correlación pequeña con el protón H_4 (0.49%, con disposición 4,5-*trans*) y una importante correlación con el protón H_6 (1.7%, disposición *cis*). Valores opuestos se observan para el aducto *endo*, el cual tiene una fuerte correlación entre los protones H_5 y H_4 (2.7%, disposición *cis*) y un leve efecto nOe entre H_5 y H_6 (0.38%, disposición *trans*).

Los valores de desplazamiento químico del protón H_5 y de la constante de acoplamiento entre los protones H_4 y H_5 se han utilizado como criterio para la elucidación de la configuración relativa de pirrolidinas 2,4,5-trisustituidas. Así, según se indica en la Figura 4.7 para un ejemplo bibliográfico,⁹⁷ se ha descrito que el desplazamiento químico del protón H_5 es mayor en los aductos *endo* mientras que la constante de acoplamiento J_{4-5} es menor.

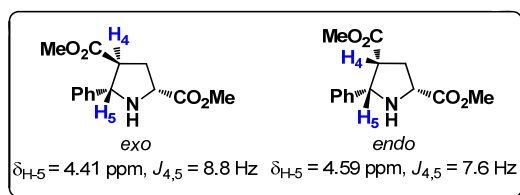


Figura 4.7. Constantes de acoplamiento (J_{4-5}) y desplazamientos químicos de H_5 en pirrolidinas 2,4,5-trisustituidas

En concordancia con este criterio de asignación, el estudio comparativo de los aductos *exo* y *endo*-**72n** muestra que el desplazamiento químico del protón H_5 es inferior para el aducto *exo* ($\delta = 4.25$ ppm) que para el aducto *endo* ($\delta = 4.74$ ppm). Igualmente, se observa que la constante de acoplamiento entre los protones H_4 y H_5 es mayor para la pirrolidina *exo*-**72n** ($J_{4-5} = 9.2$ Hz) que para la *endo*-**72n** ($J_{4-5} = 7.1$ Hz) (Figura 4.8).

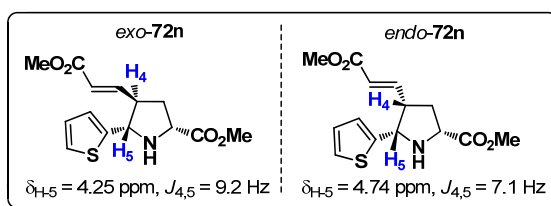


Figura 4.8. Constantes de acoplamiento (J_{4-5}) y desplazamientos químicos de H_5 en las pirrolidinas *exo* y *endo*-**72n**

97. E. E. Maroto, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12936.

Al igual que para la serie de aductos *exo*, por analogía química se asume que cuando se utiliza el sistema catalítico Cu^I-BTFM-Garphos, se obtienen como aductos muy mayoritarios o exclusivos los que presentan configuración *endo*. Así, todas las pirrolidinas *endo*-**72** y **75** exhiben un desplazamiento químico similar en los protones H-2 (δ = 3.98 - 4.10 ppm), H-5 (δ = 4.45 - 5.54 ppm) y en el valor de la constante de acoplamiento J_{4-5} (6.4 - 7.6 Hz) (Figura 4.9).

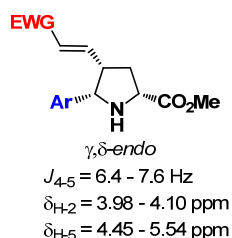


Figura 4.9. Constantes de acoplamiento (J_{4-5}) y desplazamientos químicos de H₂ y H₅ en las pirrolidinas *endo* **72** y **75**

La configuración absoluta de los aductos *endo* se asignó en base a los cromatogramas de HPLC quiral del compuesto **72x**. Dado que los ligandos empleados tanto para la obtención de la serie *exo* [(*R*)-DTBM-Segphos] como para la serie *endo* [(*R*)-BTFM-Garphos] son bifosfinas con quiralidad axial y presentan la misma configuración [(*R*)], cabe esperar que los aductos obtenidos presenten la misma configuración absoluta en C-2 y C-5 [la configuración absoluta de los aductos *exo* fue determinada inequívocamente como (2*R*, 4*R*, 5*S*) mediante difracción de rayos X].

Coherentemente con lo anterior, en la reacción para la obtención del aducto *endo*-**72x** [Cu^I/(*R*)-BTFM-Garphos como sistema catalítico] se detecta como producto minoritario el aducto *exo*-**72x**. Este aducto *exo*-**72x** se obtiene a su vez como producto muy mayoritario al utilizar Cu^I/(*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico. En la parte superior de la Figura 4.10 se muestran los 4 picos correspondientes al cromatograma de HPLC de una muestra racémica de *endo*:*exo*-**72x**. En la parte inferior de la Figura 4.10 puede observarse como el mismo enantiómero (-)-*exo*-**72x** aparece tanto en el sistema catalítico Cu^I/(*R*)-DTBM-Segphos (mayoritario) como con el sistema Cu^I/(*R*)-BTFM-Garphos (minoritario). Por tanto, podemos concluir que la configuración absoluta del aducto *endo*-**72x** que se obtiene al utilizar Cu^I/(*R*)-BTFM-Garphos es (2*R*, 4*S*, 5*S*),(-)-*endo*-**72x**.

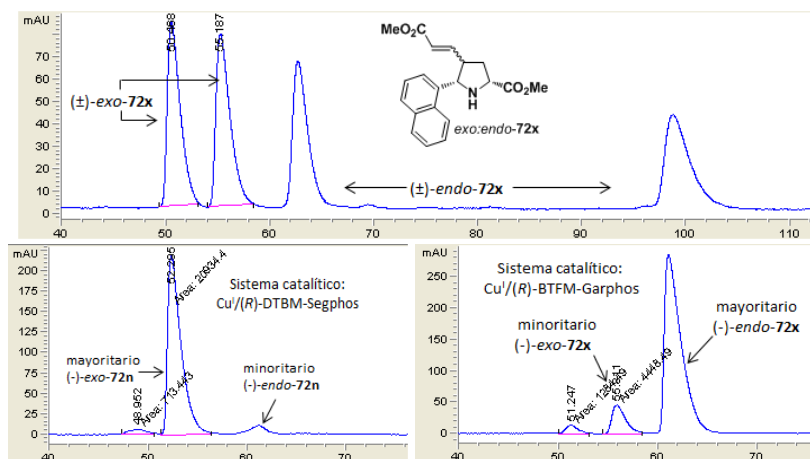


Figura 4.10. Cromatogramas de HPLC para el compuesto **72x** con ambos sistemas catalíticos

4.5.3. Asignación configuracional de los aductos *exo:endo-75c*

La asignación configuracional de los aductos con un centro cuaternario en la posición C-4 de la pirrolidina se determinó mediante el estudio de experimentos nOe para los aductos *exo:endo-75c* (Figura 4.11).

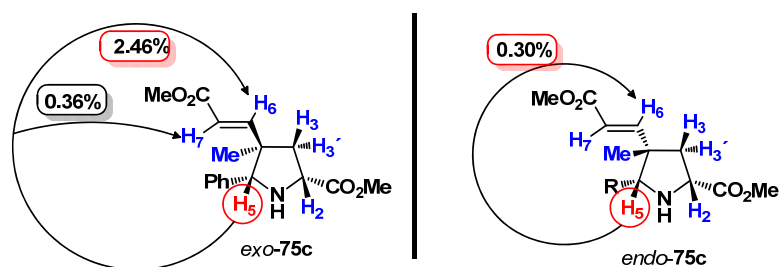


Figura 4.11. Experimentos *nOe* selectivo en H_5 para los compuestos *exo:endo-75c*

En el aducto *exo-75c* se observa una correlación entre H_5 y los protones del doble enlace, fuerte con H_6 (2.46%) y más débil con H_7 (0.36%). Por el contrario, en el aducto *endo-75c* se observa únicamente una relación pequeña entre los protones H_5 y H_6 (0.30%).

Por analogía estructural, se asume que la cicloadición con el dieno **70h** (con un Cl en posición γ y en lugar del grupo metilo) bajo las mismas condiciones de reacción (Cu^{I} -DTBM-Segphos) proporciona igualmente el aducto *exo-75h*.

4.5.4. Asignación configuracional de los aductos por el doble enlace α,β

La configuración relativa de los aductos resultantes de la cicloadición por el doble enlace α,β ha sido determinada por estudios de ^1H -RMN mediante un estudio comparativo con pirrolidinas 3,4-disustituidas descritas previamente en la bibliografía.^{36, 40a,f,n, 41} Así, para llevar a cabo la determinación de la configuración relativa de los aductos correspondientes a la cicloadición con el nitrodieno se compararon sus espectros de ^1H -RMN con los de las pirrolidinas **51a** con un patrón de sustitución muy similar (Figura 4.12, A).^{36,40,f,n,47}

De igual manera que en los casos anteriores se han utilizado los valores de desplazamiento químico del protón H_5 y de la constante de acoplamiento entre los protones H_4 y H_5 , encontrándose descrito que el desplazamiento químico del protón H_5 es menor en los aductos *exo* mientras que la constante de acoplamiento J_{4-5} es mayor (Figura 4.12).

En concordancia con estos precedentes, en nuestro caso el aducto *exo-75j* (Cu^{I} /DTBM-Segphos como sistema catalítico) presenta un desplazamiento químico del protón H_5 inferior ($\delta = 4.74$ ppm) al del aducto *endo* (Cu^{I} /BTfM-Garphos como el sistema catalítico, $\delta = 4.81$ ppm). Además se observa una constante de acoplamiento entre los protones H_4 y H_5 para la pirrolidina *exo-75j* ($J_{4-5} = 7.9$ Hz) (Figura 4.12, B) muy similar a la de la pirrolidina modelo *exo-51a*.

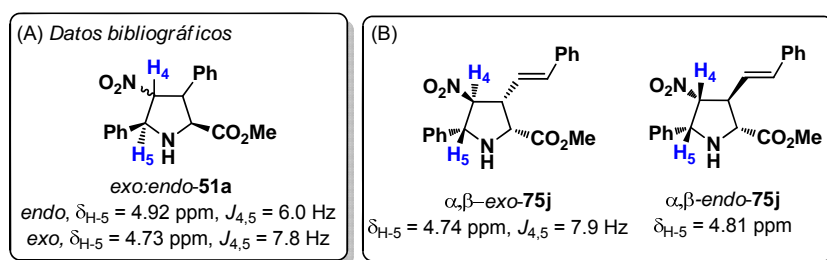


Figura 4.12. Desplazamientos químicos de H_5 en los aductos *exo:endo-75j* y en la molécula modelo *exo:endo-51a*

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

40. a) C. Chen, X. Li S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394. n) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587.

41. T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13321.

47. X. -X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. -L. Hou, Y. -D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1979.

De manera análoga se estudiaron las pirrolidinas 3,4-disustituidas **72a** procedentes de la cicloadición entre iluros de azometino y ésteres α,β - γ,δ insaturados por el doble enlace α,β (Figura 4.13). Se puede observar que este tipo de aductos siguen el mismo patrón que en los casos anteriores: mayor desplazamiento químico del protón H_5 en los aductos *endo* mientras que la constante de acoplamiento J_{4-5} es menor.^{40a, 41} En nuestro caso, se obtuvo una pirrolidina con un elevado desplazamiento químico ($\delta = 4.58$ ppm) y una constante de acoplamiento entre H_4 y H_5 de 8.5 Hz (Figura 4.13, B). Estos datos nos permiten asignar la configuración *endo* al aducto α,β -**72a**.

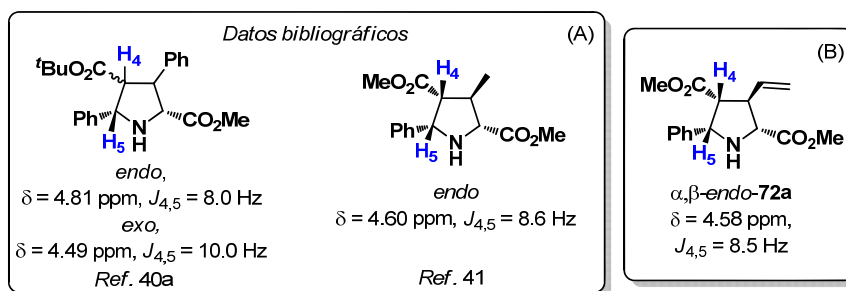


Figura 4.13. Constantes de acoplamiento (J_{4-5}) y desplazamientos químicos de H_5 en α,β -*endo*-**72a** y pirrolidinas relacionadas

4.5.5. Asignación configuracional de los compuestos de adición 1,6

La asignación configuracional de los compuestos de adición 1,6 no ha podido ser determinada por estudios de rayos X ni por estudios de resonancia.

Por este motivo, asignamos tentativamente su configuración basándonos en que el mecanismo de la reacción transcurre por pasos (véase apartado 4.6). Asumiendo que, razonablemente, tanto para la reacción de cicloadición como para la adición 1,6 se coordina el complejo metálico al iminoéster formando el mismo metalodipolo intermedio, éste reaccionaría con el dieno dando los aductos *exo* o los productos de adición. Dada que la coordinación es la misma para ambas reacciones, y la configuración de C-2 en los aductos *exo* es *R*, asumimos que la configuración de los compuestos de adición 1,6 es igualmente *R* (Figura 4.14).

40. a) C. Chen, X. Li S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174.

41. T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13321.

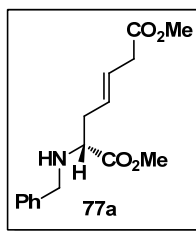


Figura 4.14. Configuración relativa del compuesto de adición 1,6 (*R*)-**77a**

4.5.6. Asignación configuracional del triciclo **78**

En el proceso de ciclación 6-*exo* de la pirrolidina *endo*-**72ab** (Esquema 4.43) se formó un único diastereómero. La configuración del nuevo centro estereogénico formado en la posición 4 se determinó por estudios de resonancia bidimensionales y experimento nOe selectivo (Figura 4.15). Como se puede observar existe un pequeño efecto nOe entre H₆ y H₄ (0.40%) lo que sugiere poderosamente que ambos hidrógenos están en disposición *trans*.

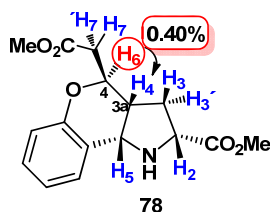


Figura 4.15. Correlación nOe selectivo en H₆ para el compuesto **78**

4.5.7. Asignación configuracional del tetraciclo **83**

La configuración de los epímeros en posición C-8 del compuesto tetracíclico **83** (7a,8-*cis* y 7a,8-*trans*) fue determinada por estudios de resonancia bidimensionales y experimentos nOe selectivos (Figura 4.16 y Figura 4.17).

Para el compuesto (7a,8-*cis*)-**83** se realizó el nOe selectivo sobre H_{4b} y H₈ (Figura 4.16). Se observó una fuerte interacción entre el H_{4b} y el H_{7a} (3.0%) que se encuentran en disposición *cis*. Este compuesto proviene de la ciclación radicalaria del aducto *endo*-**72z**, por lo que nos indica que este centro no ha sufrido epimerización en el proceso de derivatización. También se observa una interacción del 0.45% entre el H_{4b} y H₈ que apoya que se encuentran en disposición *cis*.

Esta configuración se confirma al realizar el nOe selectivo sobre H_8 , donde se observa una fuerte interacción del 2.69% con H_{7a} , lo cual implica que ambos protones se encuentran en disposición relativa *cis*.

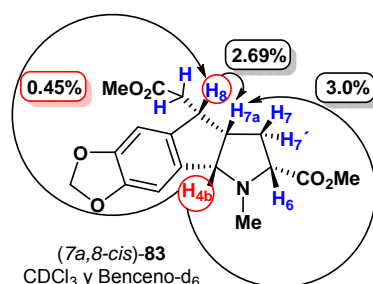


Figura 4.16. Correlación nOe de H_{4b} y H_8 en el compuesto (7a,8-cis)-83

Por otro lado, se realizaron los mismos experimentos nOe selectivos para el compuesto (7a,8-trans)-83 (Esquema 4.17). Se observó una interacción fuerte entre H_8 con uno de los protones del CH₂ de la pirrolidina (H_7),²⁸⁶ lo que indica que se encuentran en disposición *cis*. Cabe destacar que al realizar el nOe sobre el H_{4b} no se observó ningún tipo de interacción con H_8 , de lo que se deduce que estos protones no se encuentran en *cis*. En cambio sí se observan fuertes interacciones con los protones H_{7a} , H_6 (*cis*). Por todo ello podemos concluir que en este caso la disposición de los centros 7a-8 es *trans*.

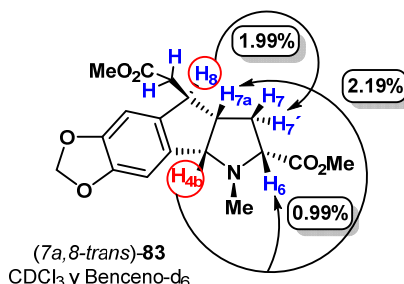


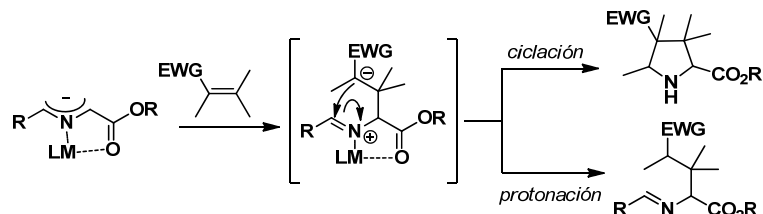
Figura 4.17. Correlación nOe de H_{4b} y H_8 en el compuesto (7a,8-trans)-83

4.6 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Como se indicó en el capítulo anterior, existen diversos estudios en la bibliografía donde se postula que el mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar entre iminoésteres y alquenos activados transcurre a través de un mecanismo por

286. La disposición relativa de los protones H_7 y H_7' ha sido determinada mediante estudios de resonancia bidimensionales de los compuestos **83** y experimentos nOe selectivos.

pasos,²⁰¹ especialmente en el caso de alquenos activados no simétricos. Así, el metalodipolo reaccionaría con el dipolarófilo mediante una reacción de adición conjugada, obteniendo como intermedio de la reacción un compuesto zwitteriónico que puede evolucionar al aducto tipo Michael por protonación o ciclarse para dar lugar a la pirrolidina correspondiente (Esquema 4.49).



Esquema 4.49

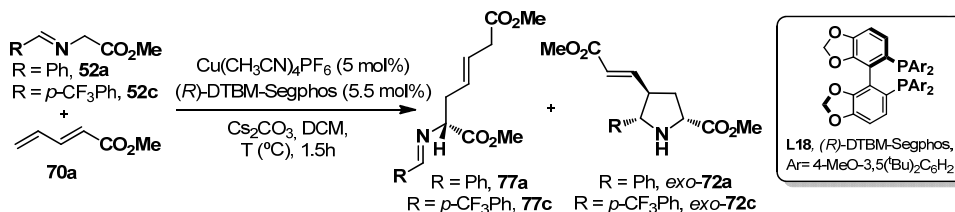
La propia naturaleza de los dienos activados sugiere igualmente una cicloadición por etapas, teniendo lugar inicialmente la adición 1,6 del iluro de azometino a la posición terminal del dieno, con formación de un zwitterión estabilizado de tipo anión crotonato, que colapsaría a la pirrolidina correspondiente o se protonaría para dar lugar al producto abierto de alquilación 1,6.

En concordancia con esta hipótesis, como se ha indicado en el apartado 4.4.6, se llegaron a encontrar condiciones en las que se aisló muy mayoritariamente el producto abierto de alquilación 1,6. Para estudiar con más detalle la competencia entre el proceso de alquilación y la secuencia alquilación/ciclación procedimos a estudiar la reacción entre el dieno modelo **70a** y

201. a) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 644. b) Ref. 42: R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. c) F. Neuman, C. Lambert, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357. d) Ref. 50: S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078. e) F. Freeman, P. Dang, A. C. Huang, A. Mack, K. Wald, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1993. f) Ref. 36: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. g) Ref. 31e: C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. h) Ref. 32g: X-H Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819. i) A. de Cózar, F. P. Cossío, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10858. j) Ref. 112b: S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Bada, L. Carrillo, A. de Cozar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7179. k) G. Chen, J. Yang, S. Gao, Y. Zhang, X. -J. Hao, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1245. l) A. F. Khlebnikov, A. S. Koneva, A. A. Virtseva, D. S. Yufit, G. Mloston, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 453. m) Ref. 96b: E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cozar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705. n) Ref. 30l: C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, en prensa (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.03.013>).

dos iminoésteres con distintas propiedades electrónicas (**52a** y **52c**), a diferentes temperaturas utilizando Cs_2CO_3 como base a tiempos cortos de reacción (1.5 horas) (Tabla 4.7).

Tabla 4.7. Efecto de la temperatura en la competencia alquilación/cicloaddición



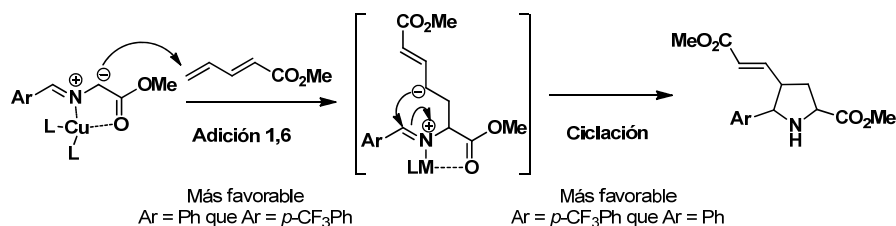
Entrada	Iminoéster	Temp. (°C)	Conversión (%) ^[a]	77:exo-72 ^[b]
1	52a	25	>98	<2:>98
2	52a	0	>98	51:49
3	52a	-20	>98	89:11 ^[c]
4	52c	25	>98	<2:>98
5	52c	0	86	<2:>98
6	52c	-20	0	no reacción

[a] Determinado por $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción, relación de productos formados. [b] Determinado por $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción. [c] Se observa producto de partida en el crudo de reacción.

Al realizar la reacción entre el dieno **70a** y el iminoéster **52a** a temperatura ambiente se obtuvo como único producto de reacción el aducto **exo-72a** (entrada 1). Al disminuir la temperatura a 0 °C se observó la formación de una mezcla prácticamente equimolecular de los productos **77a** y **exo-72a** (entrada 2). Por último, al disminuir la temperatura a -20 °C, obtuvimos una mezcla en la que el producto mayoritario era el de adición 1,6 (entrada 3). Estos resultados sugieren claramente que la cicloaddición transcurre por un mecanismo en dos etapas: alquilación + ciclación.

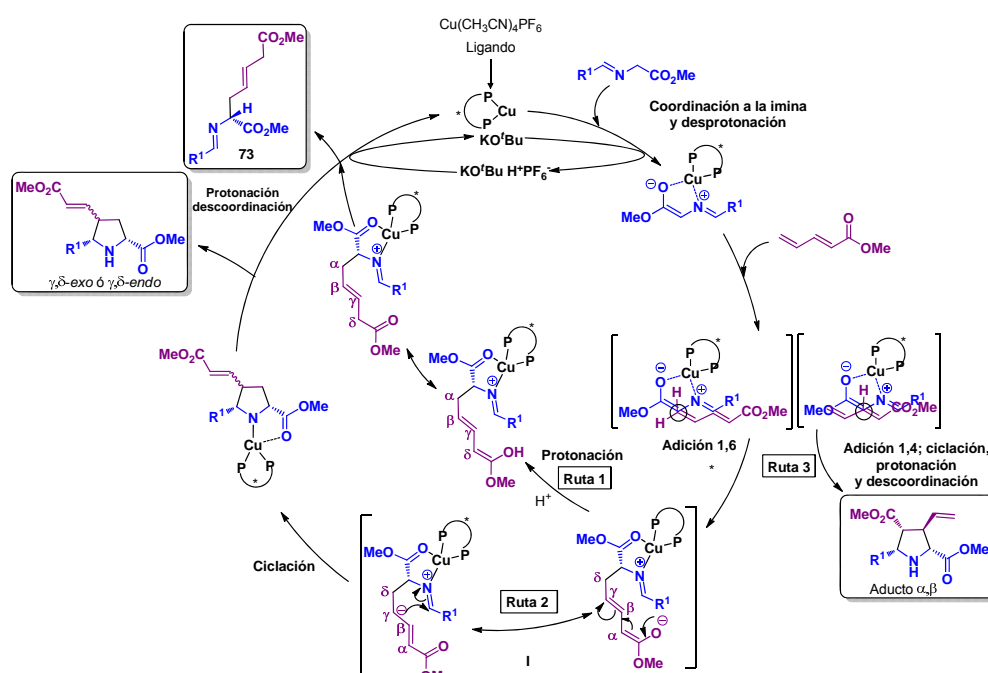
A continuación realizamos el mismo estudio con un iminoéster que presenta un sustituyente atractor de electrones en el anillo aromático (*para*-trifluorometilo, **52c**). En este caso, tanto a temperatura ambiente como a 0 °C se obtuvo el cicloadducto **exo-72a** como único producto de reacción, en cambio no se observó reacción a -20 °C. (Tabla 4.7, entradas 4-6). Este resultado se puede interpretar igualmente de acuerdo con el mecanismo alquilación 1,6 + ciclación, pero en este caso debido al carácter más electrófilo del enlace C=N en el intermedio zwitteriónico, éste evolucionaría más rápidamente hacia el producto de ciclación, no

llegándose a observar el intermedio acíclico alquilado (Esquema 4.50). De forma complementaria, la mayor deslocalización del metalodipolo derivado del iminoéster **52c** implicaría una mayor dificultad en la etapa inicial de alquilación, lo que explicaría la ausencia de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Esquema 4.50

Tomando como base estos resultados, a continuación se presenta una propuesta mecanística más global para la reacción entre α -iminoésteres y 1,3-dienos activados empleando sales de Cu^{I} y fosfinas quirales como sistema catalítico (Esquema 4.51).



Esquema 4.51

En primer lugar se produciría la coordinación entre el complejo metálico de cobre (I) y el iminoéster que se desprotonaría en presencia de KO^tBu para formar el

iluro de azometino con estructura de metalodipolo. A continuación la reacción entre el dipolo y el dieno activado se puede producir en el carbono terminal del dieno (adición 1,6) o en el carbono β (adición 1,4/ciclación). Como se ha indicado anteriormente, este segundo proceso sólo sería muy mayoritario en el caso de los nitrodienos (formación del aducto α,β , ruta 3).

A su vez, el proceso de adición 1,6 conduciría al intermedio abierto estabilizado **I** que podría evolucionar por dos rutas diferentes: a) mediante protonación y descoordinación dando lugar a la imina **73** (ruta 1), b) mediante reacción tipo Mannich intramolecular y posterior descoordinación para dar lugar a las γ,δ -pirrolidinas (ruta 2).

En cuanto a la diastereoselectividad del proceso, para explicar la *exo*-selectividad obtenida al utilizar el sistema catalítico $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$ se propone como hipótesis mecanística un modelo similar al utilizado en el Capítulo 2. En este caso la aproximación *exo* estaría más favorecida que la *endo* debido a la menor repulsión entre los grupos *terc*-butilos de los anillos aromáticos de las fosfinas del ligando $(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$ con el dipolarófilo (Figura 4.18). Coincidentemente con esta hipótesis existen precedentes en la bibliografía que indican que las reacciones con el ligando $(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$, muy voluminoso, tienden a ser altamente *exo*-selectivas, mientras que con ligandos menos voluminosos como el $(\text{R})\text{-Segphos}$ se tiende a favorecer la formación del aducto *endo*.⁶²

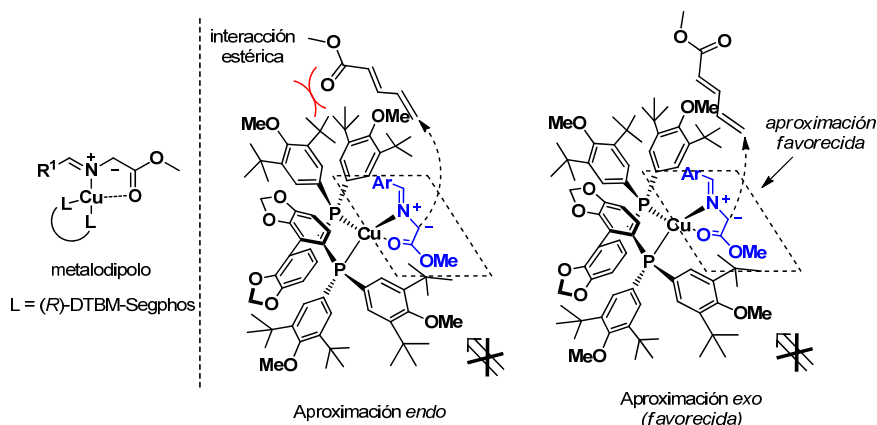


Figura 4.18. Hipótesis mecanística en la aproximación dieno/metalodipolo con el ligando $(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$

62. Reacción con β -sulfonilenonas catalizada por Cu^{I} y ligandos Segphos (*exo/endo*): R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

Por el contrario, la reacción empleando Cu^{I} -BTfM-Garphos como sistema catalítico es altamente *endo*-selectiva. Existen numerosos ejemplos descritos en la bibliografía donde la variación de las características estéricas o electrónicas de los sustituyentes de los ligandos conduce a una inversión en la diastereoselectividad del proceso. La aproximación *endo* se favorece al utilizar ligandos con menor impedimento estérico⁶² (disminuyendo la repulsión entre los sustituyentes del ligando y el dipolarófilo) o también modificando sustancialmente las propiedades electrónicas de las fosfinas del ligando.⁴⁷ Así, la utilización de ligandos con sustituyentes de menor tamaño, como el (*R*)-Segphos (Esquema 4.24) ya conduce a cantidades muy significativas del aducto *endo*; mientras que el empleo del ligando (*R*)-BTfM-Garphos, mucho menos voluminoso que el (*R*)-DTBM-Segphos y que presenta sustituyentes trifluorometilos en los anillos aromáticos de las fosfinas favorecería la aproximación *endo* en la reacción (Figura 4.19).

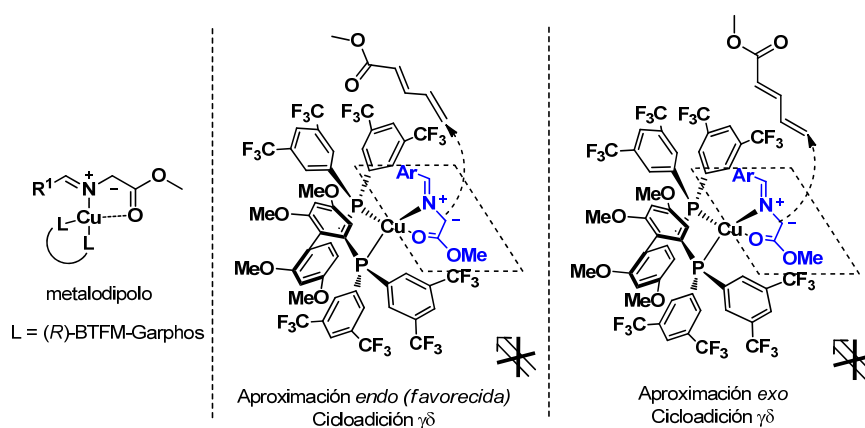


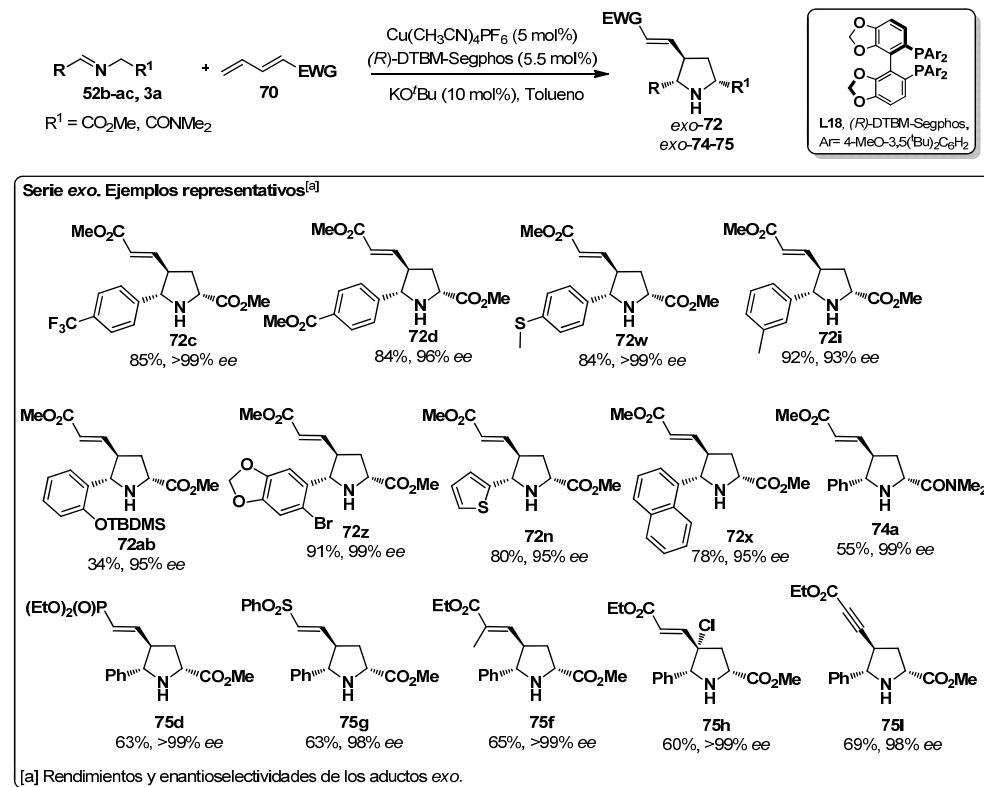
Figura 4.19. Hipótesis mecanística en la aproximación dieno-metalodipolo con el ligando (*R*)-BTfM-Garphos

4.7 CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar entre α -iminoésteres y 1,3-dienos activados. La utilización de un sistema catalítico basado en la combinación de una sal de cobre (I) y una fosfina bidentada con quiralidad axial como ligando, permite controlar de manera muy eficiente la quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad de la reacción.

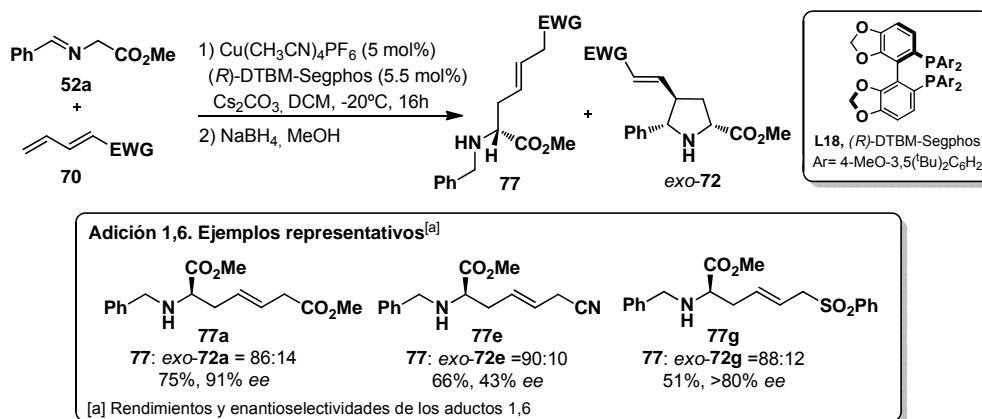
47. Por ejemplo, para el estudio de la *endo:exo* selectividad con ligandos ferrocénicos con distintas propiedades electrónicas, véase: X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y. -D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1979.

2) En presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-DTBM-Segphos como sistema catalítico la reacción ocurre exclusivamente por el doble enlace terminal del dieno, dando lugar a los aductos *exo* con excelente diastereo y enantioselectividad. La reacción mostró una gran tolerancia estructural con respecto a la sustitución en el iluro de azometino y en el dieno (34-98% rendimiento, 90->99% *ee*) (Esquema 4.52).



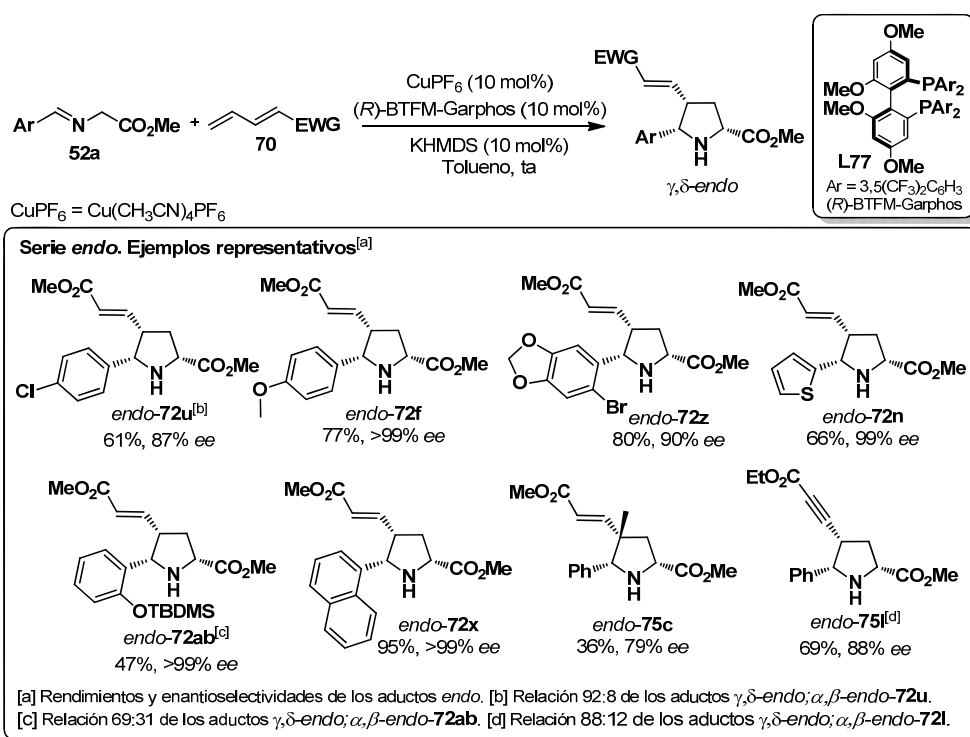
Esquema 4.52

3) Utilizando una base más débil como el Cs_2CO_3 a baja temperatura (-20°C) se consiguió obtener los productos de adición 1,6 (**77**) con aceptables rendimientos y enantioselectividades (Esquema 4.53).



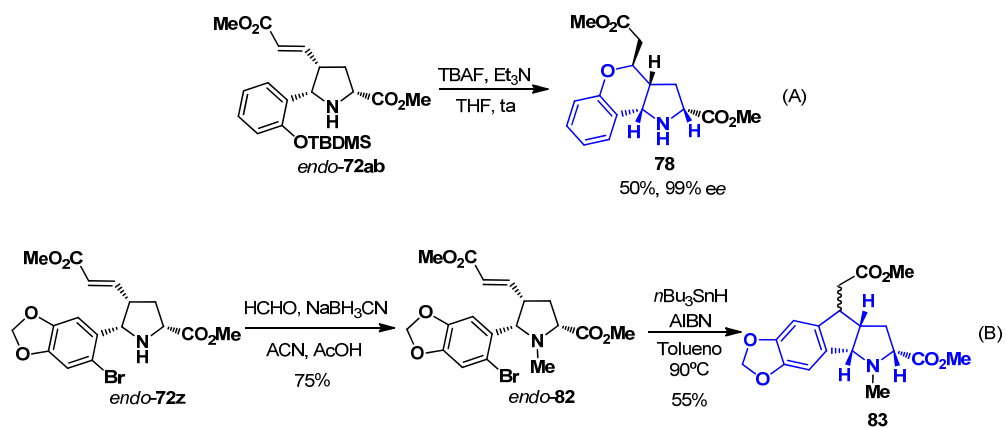
Esquema 4.53

4) Al emplear el complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /(*R*)-BTfM-Garphos como sistema catalítico se invierte la diastereoselectividad del proceso, obteniéndose mayoritariamente las pirrolidinas con configuración *endo* con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 4.54).



Esquema 4.54

5) El potencial sintético del método se aplicó a la preparación de moléculas tri- y tetracíclicas, motivos estructurales presentes en compuestos naturales como los hexahidrocromenos (Esquema 4.55, A) y la gracilamina (Esquema 4.55, B).



Esquema 4.55

Capítulo 5

Parte experimental

A. TÉCNICAS GENERALES

Cromatografía

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2mm de espesor.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM) o con alúmina (*Merck*-90, actividad I). En el caso de la alúmina se desactivó previamente con H₂O (6-8% en peso). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato *Agilent* 1100 empleando las columnas quirales *Daicel Chiralpak AD*, *AS-H*, *OJ-H*, *IA*, *IB*, *IC* ó *Chiralcel OD*. El flujo (mL/min) y el eluyente utilizado se indica en cada caso.

Las muestras para el análisis por HPLC se disuelven en metanol o isopropanol y se utilizan rápidamente para minimizar la formación de productos de descomposición.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se han realizado a temperatura ambiente en equipos *Bruker AV-300*, *AVII-300* y *AVIII-HD-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) o *Bruker DRX-500* (500 y 125 MHz, respectivamente) indicado para cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado, CDCl₃ (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes como CD₃OD (3.31 y 49.0 ppm), D₂O (4.80 ppm), DMSO (2.5 ppm y 39.5 ppm) o C₆D₆ (7.27 y 128.0 ppm) se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

Los espectros bidimensionales COSY, NOESY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C se realizaron en un espectrómetro *Bruker AVIII-HD-300* o *DRX-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (Sidi) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para los compuestos que contienen átomos de flúor se enumera el listado de picos observados en los espectros de ^{13}C -RMN, excepto para los casos en los que las constantes $J_{\text{F-C}}$ han sido determinadas inequívocamente. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Waters GC-TOF* usando técnicas de impacto electrónico (IE) o en un espectrómetro *Waters VG Autospect* con analizador de sector magnético, por bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). También se han empleado las técnicas de electrospray (ES) como modo de ionización en un espectrómetro *ABSciex QSTAR pulsari* con un analizador de muestra *QTOF* o empleando técnicas MALDI (MALDI) se utilizó un espectrómetro *Bruker Daltonics Ultraflex III* con analizador *TOF TOF*.

Análisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perken-Elmer* serie *II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación (Sidi) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Punto de fusión

Los puntos de fusión (Pf) se han determinado en un aparato *Büchi*, en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C* y *Perkin Elmer 141*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida, repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su utilización.

En la realización de los Capítulos 3 y 4 de la presente Tesis Doctoral se utilizó diclorometano, tolueno, acetonitrilo y tetrahidrofurano secos provenientes de un sistema de purificado PureSolv MD.

Reactivos

En casi todos los casos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa. El amalgama de sodio [Na(Hg)] al 6%²⁸⁷ se preparó según el procedimiento descrito en la bibliografía.

Condiciones de reacción

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno. El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (DCM o AcOEt), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ o MgSO₄ y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

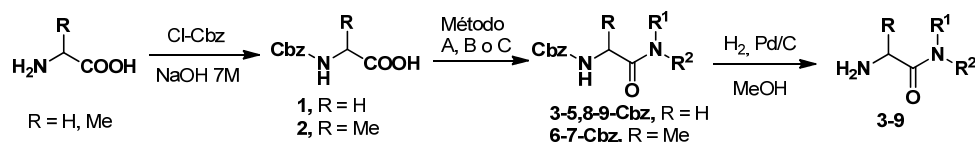
Preparación de los productos racémicos para la determinación por HPLC

Las pirrolidinas racémicas se han preparado de acuerdo con los procedimientos generales de las cicloadiciones empleando diferentes ligando racémicos como (±)-BINAP, PPh₃, dppf, (±)-Segphos, (±)-DTBM-Segphos ó (±)-BTfM-Garphos.

287. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

5.1 α -IMINOAMIDAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA

5.1.1. Síntesis de las α -aminoamidas^{288,174}



N-Benciloxycarbonilglicina (1)

A una disolución de glicina (25 g, 326.3 mmol) en NaOH 7M (66.6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se adicionan gota a gota cloroformiato de bencilo (50.5 mL, 61.2 g, 359.0 mmol) y NaOH 7M (50.0 mL) a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas, y se añade HCl concentrado (37%) a 0 °C hasta pH = 1. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca a vacío (68.3 g, rdtó cuantitativo, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

N-Benciloxycarbonil-L-alanina (2)

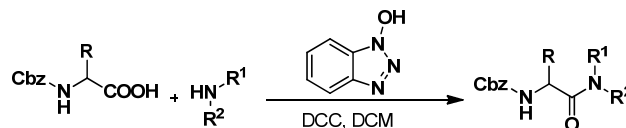
Siguiendo el mismo procedimiento que en el caso anterior, el compuesto **2** se obtiene a partir de la L-alanina (5.0 g, 56.1 mmol),

288. a) H. E. Carter, R. L. Frank, H. W. Johnston, *Organic Syntheses*, **1955**, 3, 167. b) M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5223. c) C. H. Kruse, K. G. Holden, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2792. d) G. Sennyey, G. Barcelo, J. -P. Senet, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5375. e) M. S. F. Lie Ken Jie, W. L. K. Lam, H. B. Lao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1, 1. f) S. E. Shanahan, D. D. Byrne, G. G. A. Inglis, M. Alam, S. J. F. Macdonald, *Chem. Commun.* **2002**, 2554. g) T. Jakusch, Á. Dörnyei, I. Correia, L. M. Rodrigues, G. K. Tóth, T. Kiss, J. Costa Pessoa, S. Marcao, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2113. h) A. H. G. Siebum, W. S. Woo, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4664. i) J. Z. Ho, M. P. Braun, R. Subramanian, Y. -D. Gao, Dennis C. Dean, D. G. Melillo, *Helvetica Chim. Acta* **2004**, 87, 674. j) K. Ohkawa, T. Nagai, A. Nishida, H. Yamamoto, *J. of Adhesion* **2009**, 85, 770. k) M. E. Jung, R. T. Clubb, W. S. Yi, N. Suree, J. J. Clemens, *PCT Int. Appl.* **2011**, WO2011/028492 A2. l) M. Bjelakovic, N. Todorovic, D. Milic, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5291.
174. a) N. Kreutzkamp, P. Messinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1967**, 100, 3463. b) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727. c) R. C. Hider, A. Gaeta, Z. D. Liu, *PCT Int. Appl* WO2006103463 A1. d) T. V. Goud, A. M. Auberin, J. F. Biellmann, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2008**, 27, 495. e) R. C. Hider, A. Gaeta, D. Z. Liu, *Patente nº US 20080200520 A1*. f) A. Gaeta, F. Molina-Holgado, X. L. Konga, S. Salvagea, S. Fakiha, P. T. Francis, R. J. Williams, R. C. Hider, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1285.

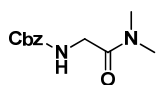
cloroformiato de bencilo (8.69 mL, 10.5 g, 61.7 mmol) en NaOH 7M (20.0 mL) a 0 °C (10.1 g, 81%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.30 (m, 5H), 5.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de las *N*-benciloxi-aminoamidas: Procedimiento general A.



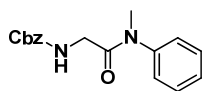
N-(2-Dimetilamino-2-oxoetil)-bencilcarbamato (**3-Cbz**)



Sobre una disolución de *N*-benciloxycarbonilglicina (**1**) (5.0 g, 23.92 mmol) en diclorometano (120 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona sucesivamente *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (5.92 g, 28.71 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3.88 g, 28.71 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante una hora, se deja que alcance temperatura ambiente y se adiciona lentamente una disolución de dimetilamina (2M en THF) (35.9 mL, 71.8 mmol) durante 15 minutos. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas, se filtra y se lava el filtrado con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución al 5% de ácido cítrico (3 x 60 mL), NaHCO₃ saturada (3 x 60 mL) y NaCl saturado (3 x 50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida obteniendo tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1.5:1-0:1) el compuesto deseado **3-Cbz** (4.9 g, 87%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.81 (sa, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

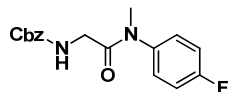
N-((2-Fenil)(2-metil)amino-2-oxoetil)-bencilcarbamato (**4-Cbz**)



Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **4-Cbz** se obtiene a partir de la *N*-benciloxycarbonilglicina (1.5 g, 7.18 mmol), *N*-fenil-*N*-metilamina (2.3 mL, 2.3 g, 21.53 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1.2 g, 8.61 mmol), y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.8 g, 8.61 mmol) en DCM (36.0 mL) a temperatura ambiente tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1-0:1) (1.3 g, 62%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.73 (sa, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.17 (s, *J* = 3.5 Hz, 3H).

***N*-((2-(4-Fluorofenil))(2-metil)amino-2-oxoetil)-bencilcarbamato (5-Cbz)**

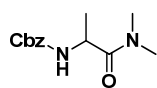


Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **5-Cbz** se obtiene a partir de la *N*-benciloxycarbonilglicina (1.5 g, 7.18 mmol), *N*-(4-fluorofenil)-*N*-metilamina (2.7 mL, 2.8 g, 21.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1.1 g, 8.61 mmol), y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.8 g, 8.61 mmol) en DCM (36.0 mL) a temperatura ambiente tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 1:1) (1.47 g, 63%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (s, 5H), 7.26 – 7.06 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.28 (s, 3H).

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -112.00.

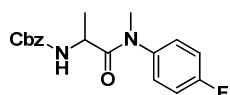
***N*-(1-Dimetilamino-1-oxopropan-2-il)-bencilcarbamato (6-Cbz)**



Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **6-Cbz** se obtiene a partir de la *N*-benciloxycarbonil-L-alanina (2.0 g, 8.97 mmol), dimetilamina (2M en THF) (13.4 mL, 26.9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1.4 g, 10.76 mmol), y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (2.2 g, 10.76 mmol) en DCM (45.0 mL) a temperatura ambiente tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 3:1-1:2) (1.66 g, 74%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 – 7.05 (m, 5H), 6.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.50 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

***N*-((1-(4-Fluorofenil))(1-metil)amino-1-oxopropan-2-il)-bencilcarbamato (7-Cbz)**

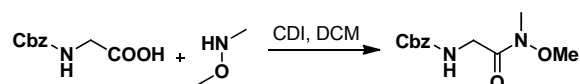


Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7-Cbz** se obtiene a partir de la *N*-benciloxycarbonil-L-alanina (2.0 g, 9.0 mmol), *N*-(4-fluorofenil)-*N*-metilamina (3.3 mL, 3.5 g, 26.9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1.4 g, 10.76 mmol), y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (2.2 g, 10.76 mmol) en DCM (45.0 mL) a temperatura ambiente tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 2:1) (2.27 g, 77%, sólido marrón).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.19 (m, 7H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (c, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.40 – 4.26 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -112.54.

Procedimiento general B

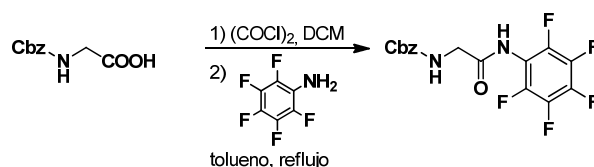


N-(2-Metil-2-metoxiamino-2-oxoetil)-bencilcarbamato (**8-Cbz**)¹⁷⁵

Sobre una disolución de *N*-benciloxycarbonilglicina (10.0 g, 47.8 mmol) en diclorometano (200 mL) se adiciona lentamente 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (8.53 g, 52.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos, se adiciona el clorohidrato de *N*-metil-*N*-metoxiamina en pequeñas porciones y se agita 1 h. Se adiciona una solución de HCl (1M, 150 mL). El residuo de reacción se extrae con diclorometano (2 x 150 mL). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) hasta pH = 8-9 y brine (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida obteniendo tras cromatografía en columna (hexano:EtOAc 2:1) el compuesto deseado **8-Cbz** (9.6 g, 80%, sólido blanco).

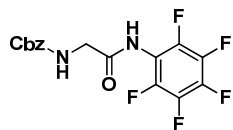
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

Procedimiento general C¹⁷⁶



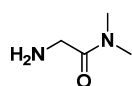
175. M. C. White, A. S. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316.

176. M. Wasa, K. M. Engle, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680.

***N*-(2-(2,3,4,5,6-Pentafluorofenil)amino-2-oxoetil)-bencilcarbamato (9-Cbz)**

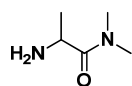
Sobre una disolución de *N*-benciloxycarbonilglicina (5.0 g, 23.92 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota cloruro de oxalilo (2.13 mL, 3.1 g, 23.92 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Esta disolución se adiciona gota a gota (y con fuerte agitación) a través de un embudo de adición sobre una disolución de 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina en tolueno (120 mL). La reacción se agita a reflujo durante 12 h y a temperatura ambiente durante 4h. La solución resultante se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza en EtOAc-hexano obteniendo el producto deseado **9-Cbz** (5.9 g, 67%, sólido blanco)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).

Desprotección del grupo Cbz^{174d,e}**2-Amino-*N,N*-dimetilacetamida (3)**

Sobre una mezcla de **3-Cbz** (138.0 mg, 0.58 mmol) y Pd/C (14 mg) en MeOH (4 mL) se burbujea H₂ (1 atm) y se agita a temperatura ambiente durante 12h bajo atmósfera de H₂. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la aminoacetamida **3** (60 mg, 99%, sólido blanco) que se utiliza sin purificación previa en la formación de las α-iminoamidas.

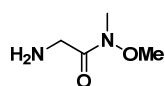
¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 4.69 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

2-Amino-1-metil-*N,N*-dimetilacetamida (6)

Siguiendo el procedimiento general, la aminoacetamida **6** se obtiene a partir del compuesto **6-Cbz** (200 mg, 0.8 mmol) mediante un proceso de hidrogenación en presencia de Pd/C (20 mg) en MeOH (6.0 mL) (93.0 mg, 99%, sólido blanco).

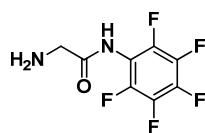
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

174. d) T. V. Goud, A. M. Auberin, J. F. Biellmann, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2008**, 27, 495. e) R. C. Hider, A. Gaeta, D. Z. Liu, *Patente nº US 20080200520 A1*.

2-Amino-*N*-metil-*N*-metoxiacetamida (8)

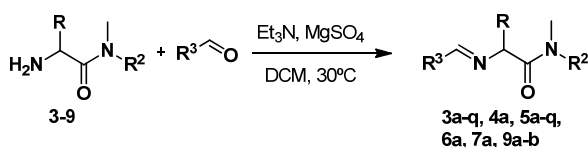
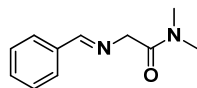
Siguiendo el procedimiento general, la aminoacetamida **8** se obtiene a partir del compuesto **8-Cbz** (1.1 g, 4.42 mmol) mediante un proceso de hidrogenación en presencia de Pd/C (110.3 mg) en MeOH (30 mL) (450.3 mg, 99%, aceite blanquecino).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (s, 2H).

2-Amino-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamida (9)

Siguiendo el procedimiento general, la aminoacetamida **9** se obtiene a partir del compuesto **9-Cbz** (1.0 g, 2.67 mmol) mediante un proceso de hidrogenación en presencia de Pd/C (100 mg) en MeOH (20 mL) (551 mg, 86%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (s, 2H).

5.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las α-iminoamidas^{36, 40f, 172}**(*E*)-2-(Bencilidenamino)-*N,N*-dimetilacetamida (3a)**

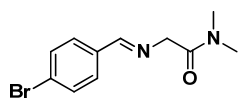
Una suspensión de 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (520mg, 5.10 mmol), MgSO₄ (708 mg, 5.88 mmol) y benzaldehído (400 μL, 416 mg, 3.92 mmol) en DCM seco (40 mL) se agita a 30-40°C durante 12 h. Se filtra sobre Celita[®] y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo la iminoamida **3a** (596 mg, 80%, aceite incoloro) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

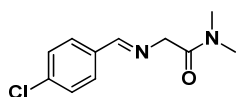
40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

(E)-2-((4-Bromobenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3b)

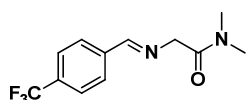
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3b** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (502 mg, 4.92 mmol) y *p*-bromobenzaldehído (759 mg, 4.10 mmol) (977 mg, 89%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

(E)-2-((4-Clorobenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3c)

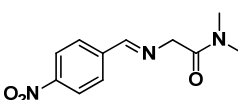
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3c** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (132 mg, 1.29 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (144 mg, 1.00 mmol) (218 mg, 97%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

(E)-2-((4-(Trifluorometil)benciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3d)

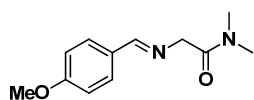
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3d** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (142 mg, 1.39 mmol) y *p*-(trifluorometil)benzaldehído (162 μL, 202 mg, 1.16 mmol) (296 mg, 99%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

(E)-2-((4-Nitrobenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3e)

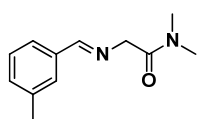
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3e** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (165 mg, 1.62 mmol) y *p*-nitrobenzaldehído (196 mg, 1.24 mmol) (287.0 mg, 98%, sólido marrón pálido).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

(E)-2-((4-Metoxibenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3f)

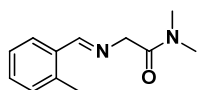
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3f** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (216 mg, 2.12 mmol) y *p*-metoxibenzaldehído (215 mg, 1.76 mmol) (380 mg, 98%, aceite naranja).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

(E)-2-((3-Metilbenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3g)

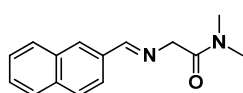
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3g** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (109 mg, 1.07 mmol) y *m*-tolilaldehído (108 μL, 110 mg, 0.89 mmol) (176.0 mg, 97%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

(E)-2-((2-Metilbenciliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3h)

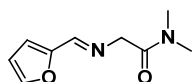
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3h** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (262 mg, 2.57 mmol) y *o*-tolilaldehído (255 μL, 245 mg, 2.14 mmol) (415 mg, 95%, aceite naranja).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.17 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

(E)-2-((2-Naftil-2-metiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3i)

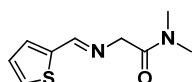
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3i** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (110 mg, 1.07 mmol) y 2-naftaldehído (143 mg, 0.90 mmol) (205 mg, 95%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

(E)-2-((2-Furil-2-metiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3j)

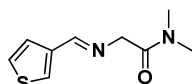
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3j** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (155 mg, 1.52 mmol) y furfural (104.9 μ L, 121.7 mg, 1.27 mmol) (217 mg, 95%, aceite oscuro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

(E)-2-((2-Tienil-2-metiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3k)

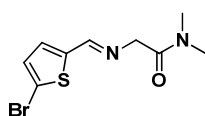
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3k** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (71.0 mg, 0.70 mmol) y 2-tiofenilcarbaldehído (54.3 μ L, 66.4 mg, 0.58 mmol) (100.3 mg, 95%, sólido amarillo pardo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

(E)-2-((3-Tienil-2-metiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3l)

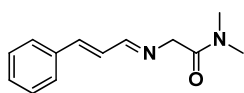
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3l** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (183 mg, 1.79 mmol) y 3-tiofenilcarbaldehído (123 μ L, 157 mg, 1.38 mmol) (259 mg, 96%, sólido marrón pálido).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

(E)-2-((2-(5-Bromo)tienil-2-metiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3m)

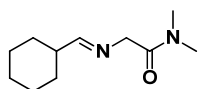
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3m** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (198 mg, 1.94 mmol) y 2-(5-bromo)-tienilcarboxaldehído (187 μ L, 300 mg, 1.49 mmol) (407 mg, 99%, aceite marrón).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

(E, E)-2-((3-Fenil-2-propen-1-iliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3n)

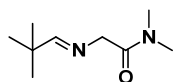
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3n** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (165 mg, 1.62 mmol) y cinamaldehído (157 μ L, 165 mg, 1.24 mmol) (258 mg, 97%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

(E)-2-(Ciclohexilmetiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3o)

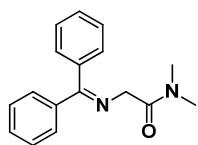
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3o** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (176 mg, 1.72 mmol) y ciclohexilcarbaldehído (165 μ L, 153 mg, 1.33 mmol) (193 mg, 74%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.82 – 1.43 (m, 6H), 1.21 – 0.97 (m, 5H).

(E)-2-(2,2-Dimetilpropiliden)amino)-N,N-dimetilacetamida (3p)

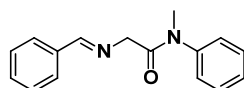
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3p** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (190 mg, 1.86 mmol) y pivalaldehído (176 μ L, 139 mg, 1.55 mmol) (219 mg, 83%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

(E)-2-((Difenilmetilen)amino)-N,N-dimetilacetamida (3q)

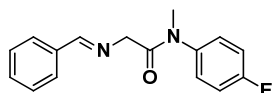
Siguiendo el procedimiento general, la imina **3q** se obtiene a partir del 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida (**3**) (251 mg, 2.46 mmol) y la difenilmetanimina (361 μ L, 2.05 mmol) (507 mg, 93%, sólido marrón claro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

(E)-2-(2-Bencilidenamino)-N-fenil-N-metilacetamida (4a)

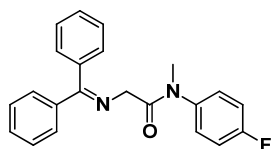
Sobre una mezcla de **4-Cbz** (400 mg, 1.34 mmol) y Pd/C (40 mg) en MeOH-EtOAc-DCM (14 mL) se burbujea H₂ (1 atm) y se agita a temperatura ambiente durante 12h bajo atmósfera de H₂. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la aminoacetamida **4** (210 mg, 95%, aceite incoloro). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las α-iminoamidas, la imina **4a** se obtiene a partir del 2-amino-*N*-fenil-*N*-metilacetamida (**4**) (210 mg, 1.28 mmol) y benzaldehído (118 μL, 123 mg, 1.16 mmol) (290 mg, 90%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 8H), 4.20 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

(E)-2-(2-Bencilidenamino)-N-(4-fluorofenil)-N-metilacetamida (5a)

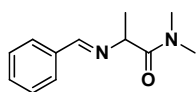
Sobre una mezcla de **5-Cbz** (1 g, 3.16 mmol) y Pd/C (100 mg) en MeOH (40 mL) se burbujea H₂ (1 atm) y se agita a temperatura ambiente durante 12h bajo atmósfera de H₂. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la aminoacetamida **5** (456 mg, 81%, aceite rosado). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las α-iminoamidas, la imina **5a** se obtiene a partir del 2-amino-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-metilacetamida (**5**) (248 mg, 1.39 mmol) y benzaldehído (109 μL, 114 mg, 1.07 mmol) (283 mg, 98%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).

(E)-2-((Difenilmetilen)amino)-N-(4-fluorofenil)-N-metilacetamida (5q)

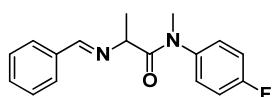
Siguiendo el procedimiento general, la imina **5q** se obtiene a partir del 2-amino-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-metilacetamida (**5**) (217 mg, 1.22 mmol) y difenilmetanimina (165 μL, 169 mg, 0.94 mmol) (400 mg, 95%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 – 6.89 (m, 14H), 4.00 (s, 2H), 3.26 (s, 3H).

(E)-2-((2-Metilbenciliden)amino)-N,N-dimetilpropanamida (6a)

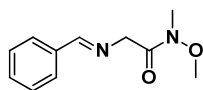
Siguiendo el procedimiento general, la imina **6a** se obtiene a partir del 2-amino-1-metil-N,N-dimetilacetamida (**6**) (102 mg, 0.88 mmol) y benzaldehído (74 μ L, 77.8 mg, 0.73 mmol) (147 mg, 99%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 14.3, 10.8 Hz, 2H), 4.57 – 4.40 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

(E)-2-(2-Bencilidenamino)-N-(4-fluorofenil)-N-metilpropanamida (7a)

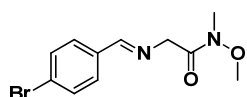
Sobre una mezcla de **7-Cbz** (750 mg, 2.27 mmol) y Pd/C (75 mg) en MeOH (30 mL) se burbujea H₂ (1 atm) y se agita a temperatura ambiente durante 12h bajo atmósfera de H₂. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la aminoacetamida **7** (345 mg, 74%, sólido blanco). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de las α -iminoamidas, la imina **7a** se obtiene a partir del 2-amino-1-metil-N-(4-fluorofenil)-N-metilacetamida (**7**) (248 mg, 1.39 mmol) y benzaldehído (109 μ L, 114 mg, 1.07 mmol) (283 mg, 98%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

(E)-2-(Bencilidenamino)-N-metil-N-metoxiacetamida (8a)

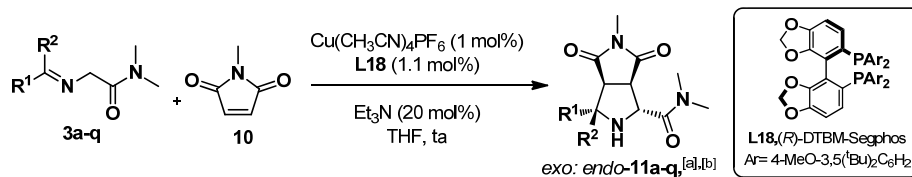
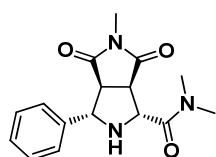
Siguiendo el procedimiento general, la imina **8a** se obtiene a partir del 2-amino-N-metil-N-metoxi-acetamida (**8**) (200 mg, 1.92 mmol) y benzaldehído (163 μ L, 170 mg, 1.60 mmol) (294 mg, 89%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

(E)-2-((4-Bromobenciliden)amino)-N-metil-N-metoxiacetamida (8b)

Siguiendo el procedimiento general, la imina **8b** se obtiene a partir del 2-amino-N-metil-N-metoxi-acetamida (**8**) (100 mg, 0.96 mmol) y *p*-bromobenzaldehído (150 mg, 0.80 mmol) (216 mg, 95%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

5.1.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α-iminoamidas y N-metilmaleimida²⁸⁹**(1R, 3S, 3aS, 6aR)-N, N, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-fenil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxamida (exo-11a)**

Sobre una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (5.8 mg, 4.90 10⁻³ mmol) y Cu(CH₃CN)₄PF₆ (1.7 mg, 4.50 10⁻³ mmol) en THF (1.0 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de la α-iminoamida **3a** (128.3 mg, 0.68 mmol) en THF (1.5 mL), Et₃N (13 μL, 0.090 mmol) y una disolución de *N*-metilmaleimida (**10**) en THF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, se filtra sobre Celita[®], se lava con diclorometano (5.0 mL) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:4) proporcionando el compuesto *exo*-**11a** (115.0 mg, 85%, sólido blanco).

P.f.: 180.3-182.2 °C

[α]_D²⁰: +29.9 (c = 1.0, CH₂Cl₂), ≥99% *ee*.

289. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (±)-Binap.

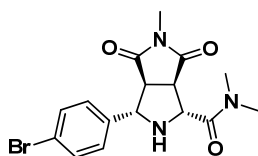
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 23.27 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11a** y 27.21 min (1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 4.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 177.3, 176.4, 170.4, 139.2, 128.8, 128.0, 126.8, 67.2, 60.1, 54.7, 53.3, 37.2, 36.4, 25.0.

EM (ES⁺): 302.2 ([M+H], 60). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₁₆H₁₉N₃O₃, 302.1504; encontrada, 302.1502.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(4-bromofenil)-octahidropirrol-1-carboxamida (*exo*-11b**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3b** (50.0 mg, 0.19 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (17.8 mg, 0.16 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (0.6 mg, 1.55 $\cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.0 mg, 1.70 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y Et₃N (4 μ L, 0.031 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:2), al compuesto *exo*-**11b** (55.0 mg, 92%, sólido blanco).

P.f.: 172.4-174.8 °C.

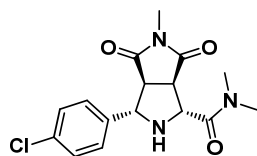
[α]_D²⁰: +47.8 ($c = 1.1$, CH₂Cl₂), 99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak OJ-H, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 26.66 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11b** y 33.48 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11b**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.30 (sa, 1H), 4.20 (sa, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 176.3, 170.2, 138.5, 131.9, 128.5, 122.1, 66.5, 60.1, 54.7, 53.2, 37.2, 36.5, 25.1.

EM (ES⁺): 380.2 ([M+H], 70). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₁₆H₁₉N₃O₃Br, 380.0609; encontrada, 380.0593.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(4-clorofenil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*c*)

Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3c** (90.9 mg, 0.40 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (30.0 mg, 0.27 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.0 mg, $2.70 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (3.5 mg, $2.97 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (8 μL , 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 42 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-11*c* (85.0 mg, 94%, sólido blanco).

P.f.: 154.0-156.6 °C.

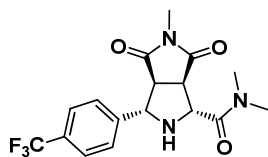
[α]_D²⁰: +48.7 (*c* = 1.1, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 21.71 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-11*c* y 24.37 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-11*c*.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.1, 176.2, 170.1, 137.9, 133.8, 128.9, 128.1, 66.4, 60.1, 54.6, 53.2, 37.1, 36.4, 25.0.

EM (ES⁺): 336.1 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$, 336.1104; encontrada, 336.1111.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(4-trifluorometilfenil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*d*)

Seguendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3d** (60.0 mg, 0.23 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (17.2 mg, 0.16 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0.6 mg, $1.55 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.0 mg, $1.70 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (4 μL , 0.031 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-11*d* (58.0 mg, 98%, sólido blanco).

P.f.: 121.8-123.6 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +33.6 ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 20.43 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11d** y 23.41 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11d**.

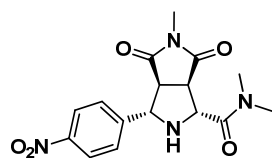
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (s, 6H)

^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): -62.30.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.0, 176.2, 170.1, 143.5 (c , $J_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz), 130.2 (c , $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 127.1, 125.6 (c , $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 124.01 (d, $J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz), 66.5, 60.2, 54.6, 53.1, 37.2, 36.4, 25.1.

EM (FAB+): 370.1 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$, 370.1379; encontrada, 370.1370.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(4-nitrofenil)-octahidropirrol-3,4-c]pirrol-1-carboxamida (*exo*-**11e**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3e** (63.5 mg, 0.40 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (30.0 mg, 0.27 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.0 mg, $2.70 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (3.5 mg, $2.97 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (8 μL , 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 70 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-**11e** (80.0 mg, 86%, sólido amarillo).

P.f.: 138.3-141.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +60.9 ($c = 0.32$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

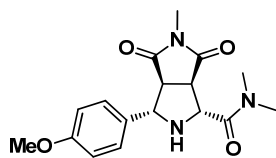
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 42.26 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11e** y 52.42 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11e**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.48 – 4.28 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (sa, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.0, 176.3, 169.9, 147.5, 147.1, 127.6, 123.8, 66.1, 60.3, 54.5, 52.8, 37.2, 36.4, 25.2.

EM (ES+): 347.3 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{16}H_{19}N_4O_5$, 347.1349; encontrada, 347.1334.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(4-metoxifenil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11f**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3f** (60.0 mg, 0.27 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (20.3 mg, 0.18 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.7 mg, $1.82 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.4 mg, $2.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μ L, 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 90 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-**11f** (40.4 mg, 67%, sólido marrón).

P.f.: 137.3-139.5 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +33.8 ($c = 0.5$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

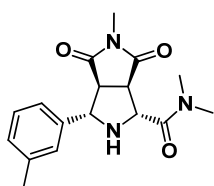
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 26.15 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11f** y 32.82 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11f**.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.2, 176.2, 170.4, 159.4, 131.2, 127.9, 114.2, 66.9, 60.0, 55.3, 54.8, 53.4, 37.1, 36.4, 24.9.

EM (FAB+): 332.5 ([M+H], 30). **EMAR** (FAB+): Calculada para $C_{17}H_{22}N_3O_4$, 332.1610; encontrada, 332.1617.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(3-tolil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11g**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3g** (60.0 mg, 0.29 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (21.8 mg, 0.20 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.7 mg, $1.96 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.5 mg, $2.16 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μ L, 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 45 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:4), al compuesto *exo*-**11g** (54.0 mg, 86%, aceite amarillo pálido).

$[\alpha]_D^{20}$: +25.1 ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

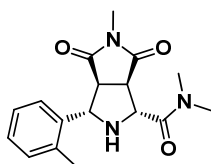
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 22.66 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11g** y 26.36 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11g**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.24 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 176.2, 170.4, 139.1, 138.5, 128.9, 128.7, 127.4, 123.9, 67.3, 60.2, 54.8, 53.4, 37.2, 36.4, 25.1, 21.7.

EM (FAB+): 315.4 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 316.1661; encontrada, 316.1658.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(2-tolil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-**11h**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3h** (55.1 mg, 0.27 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (20.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.4 mg, $9.00 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.7 mg, $9.90 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μL , 0.036 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-1:10), al compuesto *exo*-**11h** (47.0 mg, 83%, sólido amarillo).

P.f.: 197.4-199.2 °C.

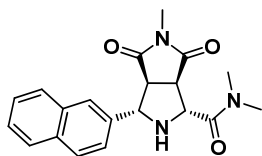
$[\alpha]_D^{20}$: -9.1 ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 34.28 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11h** y 41.63 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11h**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 4.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.9, 176.7, 171.0, 137.6, 137.3, 131.5, 128.6, 127.3, 126.2, 64.4, 61.0, 54.9, 53.9, 37.7, 37.0, 25.5, 20.2.

EM (FAB+): 316.4 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 316.1661; encontrada, 316.1662.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(2-naftil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*i*)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3i** (80.0 mg, 0.33 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (24.7 mg, 0.22 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (8.3 mg, $2.22 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (6.4 mg, 0.024 mmol) y Et_3N (6 μL , 0.044 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 1:1-0:1), al compuesto *exo*-**11i** (58.8 mg, 76%, sólido blanco).

P.f.: 179.9-180.5 °C.

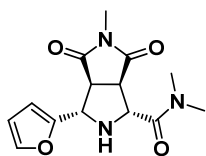
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +57.7 ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 33.86 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11i** y 39.57 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11i**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.78 (dd, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 176.4, 170.4, 136.6, 133.3, 133.1, 128.7, 128.1, 127.7, 126.4, 126.2, 125.7, 124.6, 67.4, 60.3, 54.8, 53.4, 37.2, 36.5, 25.0.

EM (FAB+): 352.2 ($[\text{M}+\text{H}]$, 80). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 352.1661; encontrada, 352.1665.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(2-furil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*j*)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3j** (48.6 mg, 0.27 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (20.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.3 mg, $9.00 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.7 mg, $9.90 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μL , 0.036 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-0:1), a una mezcla de compuestos *endo*:*exo*-**11j** (55:45) (23.1 mg, 44%, aceite amarillo pardo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.0 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

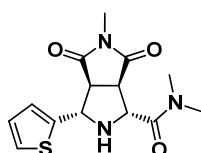
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 27.3 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11j** y 32.4 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11j**; 20.99 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*endo*-**11j** y 24.1 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*endo*-**11j**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.38 – 4.18 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (sa, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.4, 175.9, 169.9, 151.4, 142.7, 110.5, 107.7, 60.9, 60.8, 52.3, 52.3, 37.2, 36.4, 25.1.

EM (FAB+): 291.1 ([M+H], 70). **EMAR** (FAB+): Calculada para C₁₄H₁₈N₃O₄, 291.1219; encontrada, 291.1207.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(2-tienil)-octahidropirrol-1-carboxamida (*exo*-11k**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3k** (50.0 mg, 0.27 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (20.1 mg, 0.18 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (0.7 mg, 1.83 $\cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.4 mg, 2.01 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y Et₃N (5 μ L, 0.037 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:5), a una mezcla de compuestos *endo*:*exo*-**11k** (41:59) (26.0 mg, 46%, aceite amarillento).

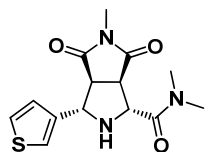
$[\alpha]_D^{20}$: +51.6 ($c = 1.6$, CHCl₃), $\geq 99\%$ ee.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, etanol-hexano 30-70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 23.0 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11k** y 37.0 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11k**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.45 (sa, 1H), 4.32 (sa, 1H), 3.81 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.2, 175.8, 169.8, 142.4, 127.1, 125.1, 125.1, 63.3, 60.4, 55.1, 53.2, 37.2, 36.4, 25.0.

EM (ES+): 307.1 ([M+H], 80). **EMAR** (FAB+): Calculada para C₁₄H₁₈N₃O₃S, 307.0991; encontrada, 307.0986.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(3-tienil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*l*)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3l** (50.0 mg, 0.26 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (18.9 mg, 0.17 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.17 mg, $8.50 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.0 mg, $9.35 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μL , 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 96 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1), a una mezcla de compuestos *endo:exo*-**11l** (15:85) (50.0 mg, 95%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 166.0-169.0 °C.

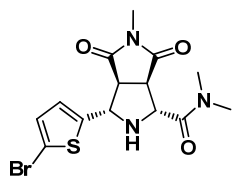
$[\alpha]_D^{20}$: +58.7 ($c = 0.31$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-hexano 40-60, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 24.93 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11l** y 55.64 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11l**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42 – 7.25 (m, 3H), 4.36 – 4.17 (m, 2H), 3.70 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.2, 176.1, 170.2, 140.2, 126.4, 126.4, 121.7, 63.6, 60.0, 54.6, 53.4, 37.2, 36.4, 25.0.

EM (EI+): 307.4 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 307.0991; encontrada, 307.0990.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(2-(5-bromo)tienil)-octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11*m*)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3m** (80.0 mg, 0.29 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (16.2 mg, 0.15 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (2.7 mg, $7.27 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (9.4 mg, $8.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (4 μL , 0.029 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 120 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-**11m** (47.3 mg, 82%, sólido marrón pálido).

P.f.: 128.4-130.0 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +90.0 ($c = 0.2$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

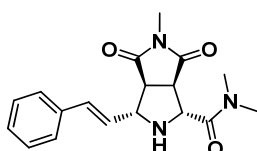
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 22.38 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11m** y 30.27 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11m**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 – 6.63 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.01 – 3.66 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 175.9, 169.5, 144.7, 129.9, 125.2, 111.9, 63.1, 60.7, 54.6, 52.6, 37.2, 36.4, 25.1.

EM (EI+): 385.3 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$, 385.0096; encontrada, 385.0112.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*, *N*, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(estiril)-octahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (*exo*-11n**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α-iminoamida **3n** (87.1 mg, 0.40 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (30.0 mg, 0.27 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.0 mg, $2.70 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (3.5 mg, $2.97 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (8 μL , 0.031 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 62 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:5), al compuesto *exo*-**11n** (53.0 mg, 60%, aceite amarillento).

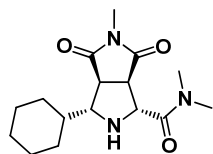
$[\alpha]_D^{20}$: +38.6 ($c = 0.14$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 250$ nm), t_R : 25.19 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11n** y 32.83 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11n**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 – 7.18 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.5, 176.4, 170.7, 136.3, 132.3, 129.0, 128.6, 128.3, 127.9, 127.5, 126.6, 65.8, 60.4, 53.5, 52.4, 37.2, 36.5, 25.0.

EM (EI+): 327.4 ([*M*+*H*], 10). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 327.1583; encontrada, 327.1590.

(1*R, 3*S**, 3*aS**, 6*aR**)-N, N, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3-(ciclohexil)-octahidropirrol-[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (exo-11o)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3o** (79.4 mg, 0.40 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (30.0 mg, 0.27 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5.0 mg, 0.014 mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (17.5 mg, 0.015 mmol) y Et_3N (8 μL , 0.05 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 14 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-0:1), al compuesto *exo*-**11o** (37.0 mg, 46%, sólido blanco).

P.f.: 172.6-175.5 °C.

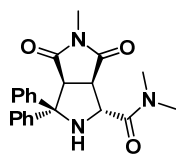
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +0.2 (*c* = 0.2, CH_2Cl_2), 0% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t_{R} : 51.9 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**11o** y 59.9 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**11o**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.28 – 1.03 (m, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 178.7, 176.3, 169.3, 67.4, 60.8, 51.3, 49.5, 42.3, 36.48, 35.9, 30.5, 29.8, 26.3, 26.1, 26.0, 25.2.

EM (EI+): 307.2 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 307.1896; encontrada, 307.1908.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-N, N, 5-Trimetil-4,6-dioxo-3,3-difenil-octahidropirrol-[3,4-*c*]pirrol-1-carboxamida (exo-11q)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **3q** (50.0 mg, 0.19 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (17.4 mg, 0.16 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5.8 mg, 0.016 mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (10.5 mg, 0.017 mmol) y Et_3N (5 μL , 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 143 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1-1:2), al compuesto *exo*-**11q** (36.0 mg, 61%, sólido blanco).

P.f.: 234-236 °C (descomposición).

$[\alpha]_D^{20}$: -28.2 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 52% *ee*

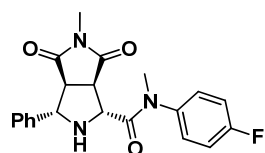
HPLC: Daicel Chiralpak IA, $i\text{PrOH}$ -hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 18.9 min (1*S*,3*R*,3*aR*,6*aS*)-*exo*-**11q** y 21.9 min (1*R*,3*S*,3*aS*,6*aR*)-*exo*-**11q**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.3, 175.4, 171.1, 146.0, 142.1, 128.7, 128.1, 127.5, 127.1, 126.9, 58.6, 58.2, 54.5, 36.8, 36.5, 24.2.

EM (ES+): 377.4 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$, 378.1812; encontrada, 178.1816.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*N*-(4-Fluorofenil)-*N*, 5-dimetil-4,6-dioxo-3-fenil-octahidropirrol-1-carboxamida (*exo*-**14a**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **5a** (50.0 mg, 0.19 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (13.7 mg, 0.12 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0.5 mg, $1.20 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (1.6 mg, $1.36 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (4 μL , 0.031 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1-1:1), al compuesto *exo*-**14a** (38.0 mg, 83%, sólido blanco).

P.f.: 67.5-68.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -63.1 ($c = 0.26$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH}$ -hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 28.94 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**14a** y 48.78 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**14a**.

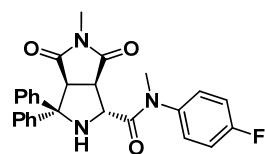
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -112.5.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 176.4, 176.3, 170.6, 162.08 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz), 139.4, 138.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 129.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.7$ Hz), 128.7, 128.0, 126.7, 116.81 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 66.8, 60.6, 54.8, 52.7, 38.4, 24.9.

EM (ES+): 382.4 ([M+H], 50). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{21}H_{21}FN_3O_3$, 382.1561; encontrada, 382.1576.

(1R, 3S, 3aS, 6aR)-N-(4-Fluorofenil)-N, 5-dimetil-4,6-dioxo-3,3-difenil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxamida (exo-14a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **5q** (93.5 mg, 0.27 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (20.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (3.3 mg, $9.00 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.7 mg, $9.90 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μ L, 0.036 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 144 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1), al compuesto *exo*-**14q** (33.0 mg, 40%, sólido blanco).

P.f.: 253.1-256.6 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -1.3 ($c = 1.5$, $CHCl_3$), 94% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*-PrOH-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 21.75 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*exo*-**14q** y 27.00 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*exo*-**14q**.

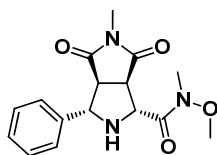
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 – 7.35 (m, 5H), 7.28 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

^{19}F -RMN (471 MHz, $CDCl_3$): δ -112.14.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 176.1, 175.0, 168.98, 162.1 (d, $J = 249.0$ Hz), 144.3, 141.3, 138.5, 138.4, 129.2 (d, $J = 8.6$ Hz), 128.6, 127.9, 127.2 (d, $J = 1.4$ Hz), 126.7, 125.9, 116.7 (d, $J = 22.6$ Hz), 74.3, 59.7, 54.9, 50.2, 38.0, 25.2.

EM (ES+): 458.5 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{27}H_{25}FN_3O_3$, 458.1874; encontrada, 458.1867.

(1R, 3S, 3aS, 6aR)- N, 5-Dimetil- N-metoxi-4,6-dioxo-3-fenil-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxamida (exo-15a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **8a** (50.0 mg, 0.24 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (18.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.6 mg, $1.62 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.1 mg, 1.78

10^{-3} mmol) y Et_3N (5 μL , 0.032 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1), al compuesto **exo-15a** (36.0 mg, 71%, sólido blanco).

P.f.: 143.7-145.8 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -21.4 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

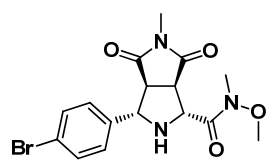
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, i PrOH-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 27.68 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-**exo-15a** y 45.69 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-**exo-15a**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 3H), 4.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 9.2$, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 9.2$, 7.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 177.2, 176.7, 170.9, 139.9, 128.7, 128.0, 126.7, 66.5, 61.8, 59.9, 53.6, 50.6, 32.7, 25.0.

EM (ES+): 318.4 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$, 318.1448; encontrada, 318.1440.

(1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)- *N*, 5-Dimetil- *N*-metoxi-4,6-dioxo-3-(4-bromofenil)-octahidropirrol-1-carboxamida (exo-15b**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la α -iminoamida **8b** (84.2 mg, 0.30 mmol) con *N*-metilmaleimida (**10**) (21.9 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0.7 mg, $1.97 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (2.6 mg, $2.17 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (6 μL , 0.039 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 18 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:2), al compuesto **exo-15b** (63.0 mg, 79%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.5 ($c = 0.03$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

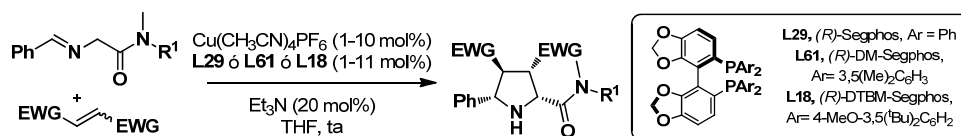
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 39.90 min (1*S*, 3*R*, 3*aR*, 6*aS*)-**exo-15b** y 55.90 min (1*R*, 3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-**exo-15b**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 9.2$, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 9.3$, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (sa, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 176.6, 170.7, 139.2, 131.7, 128.5, 121.7, 65.8, 61.8, 59.8, 53.5, 50.2, 32.6, 25.0.

EM (ES⁺): 396.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₁₆H₁₈N₃O₄Br, 396.0553; encontrada, 396.0538.

5.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar de α-iminoamidas y otros dipolarófilos



(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)- 2-(Dimetilcarbamoil)-5-fenilpirrolidina-3,4-dicarboxilato de metilo (*exo*-**20a**)²⁹⁰

Si siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DM-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α-iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con el maleato de metilo (**16**) (22.8 μL, 26.3 mg, 0.175 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (6.5 mg, 0.018 mmol), (*R*)-DM-Segphos (**L61**) (14.0 mg, 0.019 mmol) y Et₃N (5 μL, 0.035 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 100 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1-1:1), a una mezcla 90:10 *exo:endo*-**20a** (41 mg, 68%, aceite amarillento).

[α]_D²⁰: +12.8 (c = 3.0, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, ⁱPrOH-hexane 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t_R: 16.63 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**20a** y 39.42 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**20a**.

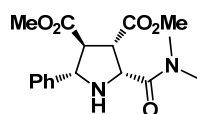
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.2, 172.0, 171.3, 140.4, 128.8, 128.0, 127.0, 66.2, 60.1, 54.6, 52.4, 52.1, 52.0, 37.1, 36.2.

EM (ES⁺): 335.4 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₁₇H₂₃N₂O₅, 335.1606; encontrada, 335.1606.

290. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (±)-Segphos.

(2R, 3S, 4S, 5S)- 2-(Dimetilcarbamoil)-5-fenilpirrolidina-3,4-dicarboxilato de metilo (*exo*-21a)²⁸⁹



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DM-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con el fumarato de metilo (**17**) (26.6 mg, 0.18 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (6.5 mg, 0.018 mmol), (*R*)-DM-Segphos (**L61**) (14.0 mg, 0.019 mmol) y Et_3N (5 μL , 0.035 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:2), a una mezcla 85:15 *exo:endo*-**21a** (30 mg, 50%, aceite amarillento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.1 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2), 70% *ee*.

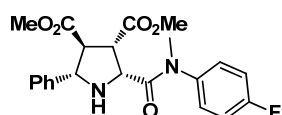
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, i PrOH-hexane 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 17.55 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**21a** y 47.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**21a**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.6, 171.8, 169.5, 139.6, 128.7, 128.1, 127.2, 67.9, 61.6, 55.1, 52.7, 52.4, 52.2, 36.9, 35.8.

EM (ES+): 335.1 ($[\text{M}+\text{H}]$, 80). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$, 335.1606; encontrada, 335.1616.

(2R, 3S, 4S, 5S)- 2-((4-Fluorofenil)metilcarbamoil)-5-fenilpirrolidina-3,4-dicarboxilato de metilo (*exo*-22a)²⁸⁹



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **5a** (56.3 mg, 0.21 mmol) con el fumarato de metilo (**17**) (21.0 mg, 0.14 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5.2 mg, $13.9 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-Segphos (**L29**) (9.3 mg, 0.015 mmol) y Et_3N (4 μL , 0.028 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 40 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1-1:1), a una mezcla 80:20 *exo:endo*-**22a** (42.5 mg, 73%, aceite marrón pálido).

289. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Binap.

$[\alpha]_D^{20}$: -8.9 ($c = 0.3$, CH_2Cl_2), 71% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, i PrOH-hexane 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 18.88 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**22a** y 26.77 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**22a**.

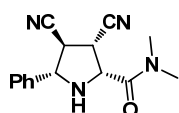
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (sa, 1H).

^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -112.3.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 171.8, 169.9, 162.15 (d, $J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz), 139.6, 138.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 129.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz), 128.7, 128.1, 127.2, 116.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 67.7, 61.5, 54.6, 53.2, 52.6, 52.1, 37.7.

EM (FAB+): 414.4 ([$\text{M}+\text{H}$], 80). **EMAR** (FAB+): Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$, 415.1669; encontrada, 415.1661.

(2*R, 3*S**, 4*S**, 5*S**)- 3,4-Diciano-*N,N*-dimetil-5-fenilpirrolidina-2-carboxamida (*exo*-**23a**)**²⁹⁰



Seguendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con el fumarato de nitrilo (**18**) (26.6 mg, 0.18 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.3 mg, $8.8 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-Segphos (**L29**) (5.9 mg, 0.001 mmol) y Et_3N (5 μL , 0.035 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1), a una mezcla 71:29 *exo:endo*-**23a** (33 mg, 70%, sólido blanco amarillento, *exo*-**23a**).

P.f.: 161.9-163.7 °C

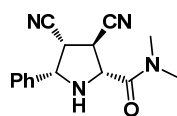
HPLC: Daicel Chiralpak IC, i PrOH-hexane 30-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 20.00 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**23a** y 32.99 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**23a**. 0% *ee*.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 – 7.35 (m, 5H), 4.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.19 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168.1, 135.5, 129.4, 129.4, 126.7, 116.7, 115.9, 67.9, 58.9, 41.9, 38.1, 37.0, 36.4.

290. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Segphos.

EM (ES+): 269.1 ([M+H], 80). **EMAR** (ES+): Calculada para C₁₅H₁₇N₄O, 269.1396; encontrada, 269.1407.



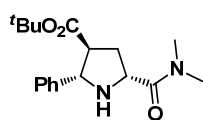
endo-23a (13mg, 27%, sólido blanco)

P.f.: 128.8-130.8 °C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.32 (m, 5H), 4.61 (sa, 1H), 4.36 (sa, 1H), 3.84 – 3.59 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 135.2, 129.2, 129.1, 126.8, 118.0, 116.4, 65.7, 62.8, 42.2, 37.8, 37.3, 36.4.

(2R, 4S, 5R)- 2-(Dimetilcarbamoyl)-5-fenilpirrolidina-4-carboxilato de *terc*-butilo (*exo*-28a)²⁹¹



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α-iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con el acrilato de *terc*-butilo (**25**) (33 μL, 28.9 mg, 0.22 mmol), en presencia de

Cu(CH₃CN)₄PF₆ (8.2 mg, 0.022 mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (28.5 mg, 0.024 mmol) y Et₃N (6 μL, 0.04 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:4), al compuesto **exo-28a** (57.2 mg, 82%, aceite naranja).

[α]_D²⁰: +29.9 (c = 0.2, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

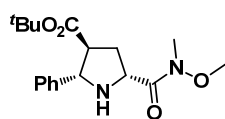
HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*PrOH-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 12.55 min (2*R*, 4*S*, 5*R*)-**exo-28a** y 16.43 min (2*S*, 4*R*, 5*S*)-**exo-28a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 169.9, 137.5, 125.5, 124.7, 124.0, 77.8, 65.1, 54.6, 49.9, 33.4, 32.8, 32.4, 24.9.

EM (ES+): 388.1 ([M+H], 50). **EMAR** (ES+): Calculada para C₁₈H₂₆N₂O₃, 319.2021; encontrada, 319.2013.

291. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando dppf como ligando.

(2R, 4S, 5R)- 2-(Metilmetoxicarbamoil)-5-fenilpirrolidina-4-carboxilato de terc-butilo (exo-29a)²⁹¹

Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (5.5 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **8a** (80.0 mg, 0.39 mmol) con el acrilato de *terc*-butilo (**25**) (28.4 μ L, 24.8 mg, 0.19 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.6 mg, $9.70 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.6 mg, $10.5 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μ L, 0.040 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:2), al compuesto *exo*-**29a** (32.0 mg, 50%, aceite amarillento).

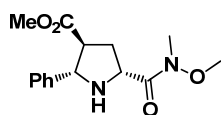
$[\alpha]_D^{20}$: +39.7 ($c = 0.34$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*PrOH-hexane 5-95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 32.40 min (*2R, 4S, 5R*)-*exo*-**29a** y 49.89 min (*2S, 4R, 5S*)-*exo*-**29a**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 4.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.94 – 2.72 (m, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 13.4, 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 172.8, 140.7, 128.5, 127.7, 127.1, 80.7, 67.8, 61.4, 57.4, 52.7, 35.3, 32.6, 28.0.

EM (ES+): 335.4 ($[\text{M}+\text{H}]$, 40). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$, 335.1965; encontrada, 335.1980.

(2R, 4S, 5R)- 2-(Metilmetoxicarbamoil)-5-fenilpirrolidina-4-carboxilato de metilo (exo-30a)²⁹¹

Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (5.5 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **8a** (58.8 mg, 0.28 mmol) con el acrilato de metilo (**26**) (18 μ L, 17.2 mg, 0.19 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.6 mg, $9.70 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.6 mg, $10.5 \cdot 10^{-3}$ mmol) y Et_3N (5 μ L, 0.039 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 48 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-0:1), al compuesto *exo*-**30a** (33.5 mg, 60%, aceite amarillento).

291. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando dppf.

$[\alpha]_D^{20}$: +55.6 ($c = 0.39$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

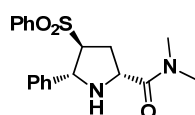
HPLC: Daicel Chiralpak AD, i PrOH-hexano 40-60, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 14.38 min (2*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**30a** y 22.11 min (2*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**30a**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 4.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (sa, 1H), 2.94 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.55 (dt, $J = 13.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.41 – 2.21 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 140.4, 128.6, 127.9, 126.97, 67.4, 61.4, 57.4, 51.8, 51.5, 35.5.

EM (ES+): 293.3 ($[M+H]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$, 293.1495; encontrada, 293.1502.

(2*R*, 4*S*, 5*R*)- 5-Fenil-4(fenilsulfonil)pirrolidina-2-*N,N*-dimetilcarboxamida (*exo*-31a**)**²⁹¹



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **3a** (84.7 mg, 0.45 mmol) con la fenil vinil sulfona (**27**) (50 mg, 0.29 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (11.1 mg, 0.029 mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (38.6 mg, 0.033 mmol) y Et_3N (8 μL , 0.06 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente durante 34 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:6), al compuesto *exo*-**31a** (89.0 mg, 85%, sólido blanco).

P.f.: 165.3-166.7 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -5.6 ($c = 0.49$, CH_2Cl_2), $\geq 99\%$ *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak OJ-H, i PrOH-hexano 30-70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 45.56 min (2*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**31a** y 57.91 min (2*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**31a**.

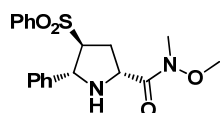
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.59 – 7.31 (m, 3H), 7.14 (m, 5H), 4.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (sa, 1H), 2.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 139.8, 138.2, 133.7, 129.1, 128.7, 128.4, 128.0, 126.9, 70.4, 64.78, 57.6, 36.7, 35.9, 32.9.

291. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando dppf.

EM (ES+): 359.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₁₉H₂₃N₂O₅S, 359.1423; encontrada, 359.1426.

(2R, 4S, 5R)- 5-Fenil-4(fenilsulfonil)pirrolidina-2-N-metil-N-metoxicarboxamida (exo-32a)²⁹¹



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-DTBM-Segphos como ligando (1.1 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **8a** (110.2 mg, 0.54 mmol) con la fenil vinil sulfona (**27**) (60.0 mg, 0.36 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (1.34 mg, 3.6 $\cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (4.67 mg, 3.9 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y Et₃N (10 μ L, 0.071 mmol) en THF (3.5 mL) a temperatura ambiente durante 40 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-1:5), al compuesto **exo-32a** (128.1 mg, 95%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 96.9-99.0 °C (Después de recrystalizar: 104.2-105.9 °C)

[α]_D²⁰: +4.6 (*c* = 0.13, CH₂Cl₂) (Después de recrystalizar: **[α]_D²⁰:** +5.5 (*c* = 0.2, CH₂Cl₂)), 90% *ee* ($\geq 99\%$ *ee* tras el proceso de recrystalización en ^{*i*}PrOH).

HPLC: Daicel Chiralpak AD, ^{*i*}PrOH-hexano 50-50, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 13.50 min (2*R*, 4*S*, 5*R*)-**exo-32a** y 20.34 min (2*S*, 4*R*, 5*S*)-**exo-32a**.

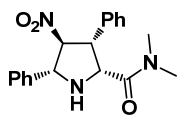
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.15 (s, 5H), 4.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 13.5, 7.7, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 13.9, 9.5, 8.0 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 140.2, 138.2, 133.7, 129.1, 128.6, 128.4, 127.9, 127.0, 70.2, 64.0, 61.6, 57.3, 32.5, 32.1.

EM (FAB+): 375.5 ([M+H], 50). **EMAR** (FAB+): Calculada para C₁₉H₂₃N₂O₄S, 375.1373; Encontrada, 375.1364.

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₄S: C 60.94, H 5.92, N 7.48, S 8.56; encontrado C 60.58, H 5.86, N 7.25, S 8.38.

291. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando dppf como ligando.

(2R, 3R, 4S, 5R)- 3,5-Difenil-4-nitro-pirrolidina- N,N-metil-2-carboxamida (exo-41a)²⁸⁹

Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Segphos como ligando (5.5 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con *trans*- β -nitroestireno (**39**) (32.7 mg, 0.22 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (8.2 mg, 0.022 mmol), (*R*)-Segphos (**L29**) (14.7 mg, 0.024 mmol) y Et_3N (6 μL , 0.044 mmol) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente durante 25 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1-1:1), al compuesto *exo*-**41a** (59.3 mg, 80%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 192.0-195.0 °C.

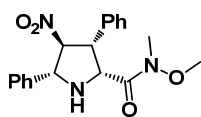
$[\alpha]_D^{20}$: +98.0 ($c = 0.15$, CH_2Cl_2), 91% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak , i PrOH-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 18.64 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**41a** y 24.61 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**41a**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 5H), 5.21 (dd, $J = 19.3, 9.2$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 136.9, 134.6, 129.2, 128.7, 128.3, 127.1, 95.9, 68.2, 60.4, 55.5, 36.3, 35.7.

EM (ES+): 340.2 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$, 340.1661; encontrada, 340.1665.

(2R, 3R, 4S, 5R)- 3,5-Difenil-4-nitro-pirrolidina- N-metil-N-metoxi-2-carboxamida (exo-42a)²⁸⁹

Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α -iminoamida **8a** (50.0 mg, 0.24 mmol) con *trans*- β -nitroestireno (**39**) (24.1 mg, 0.16 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (6.0 mg, 0.016 mmol), (*R*)-Segphos (**L29**) (10.9 mg, 0.017 mmol) y Et_3N (5 μL , 0.032 mmol) en THF (2.0 mL)

289. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Binap como ligando.

289. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Binap como ligando.

a temperatura ambiente durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1-2:1), al compuesto *exo*-**42a** (49.5 mg, 87%, sólido amarillo).

P.f.: 131.5-134.0 °C.

[α]_D²⁰: +37.1 (*c* = 0.17, CH₂Cl₂), 89% *ee*.

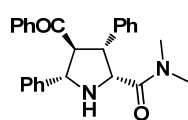
HPLC: Daicel Chiralpak AD, ⁱPrOH-hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 17.38 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**42a** y 19.68 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**42a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 5.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.11 (Bs, 1H), 2.64 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 137.1, 136.1, 129.1, 128.9, 128.4, 128.1, 126.8, 96.8, 68.0, 62.0, 61.2, 55.3, 32.1.

EM (FAB+): 355.4 ([*M*+*H*], 30). **EMAR** (FAB+): Calculada para C₁₉H₂₂N₃O₄, 356.1610; encontrada, 356.1618.

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-4-Benzoil-3,5-difenil-pirrolidina-*N,N*-dimetil-2-carboxamida (*exo*-43a**)**²⁹²



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Segphos como ligando (11 mol%)], la reacción entre la α-iminoamida **3a** (50.0 mg, 0.26 mmol) con *trans*-chalcona (**40**) (45.7 mg, 0.22 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (8.2 mg, 0.022 mmol), (*R*)-Segphos (**L29**) (14.7 mg, 0.024 mmol) y Et₃N (6 μL, 0.044 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1-1:5), al compuesto *exo*-**43a** (50.5 mg, 58%, sólido amarillo).

P.f.: 170.5-172.9 °C.

[α]_D²⁰: +42.9 (*c* = 1.1, CH₂Cl₂), 89% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 38.34 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**43a** y 48.56 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**43a**.

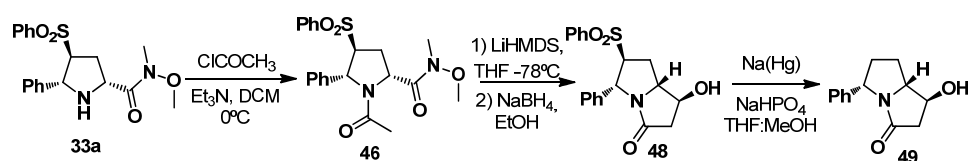
292. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando PPh₃ como ligando.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32-7.10 (m, 11H), 4.70 (sa, 1H), 4.54 (sa, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.34 (sa, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

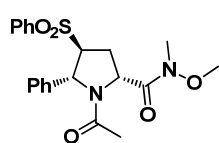
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 171.7, 139.0, 138.0, 137.4, 132.9, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.5, 127.0, 69.2, 62.2, 56.4, 36.2, 35.5, 29.7.

EM (ES⁺): 399.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₂₆H₂₆N₂O₂, 399.2072.; encontrada, 399.2066.

Síntesis de pirrolizidina 49¹⁹⁵



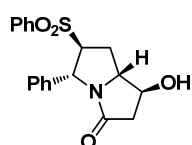
(2*R*, 4*S*, 5*R*)- 1-Acetil-5-fenil-4(fenilsulfonil)pirrolidina-2-*N*-metil-*N*-metoxicarboxamida (46)



Sobre una disolución de *exo*-**32a** (205.6 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (5.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, se adicionan sucesivamente Et₃N (0.15 mL, 1.10 mmol) y cloruro de acetilo (48 μL, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 h, se añade agua (3.0 mL), se extrae con diclorometano (2x20 mL) y las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el compuesto **46** (222 mg, 97%, sólido blanco) que se utiliza en el siguiente paso sin purificar debido a su inestabilidad.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 – 7.79 (m, 2H), 7.80 – 7.50 (m, 5H), 7.46 – 7.09 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.74 – 2.53 (m, 1H), 2.42 – 2.13 (m, 1H), 1.83 (s, 3H).

(1*S*, 5*R*, 6*S*, 7*aR*)- 1-Hidroxi-5-fenil-6(fenilsulfonil)tetrahidro-1*H*-pirrolizidi-3(2*H*)-ona (48)



Sobre una disolución de **46** (100.0 mg, 0.24 mmol) en THF (3.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, se adiciona LiHMDS (360 μL, 1.0M solution in THF, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se

195. A. Murray, G. R. Proctor, P. J. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 291.

agita a temperatura ambiente durante 14 h y se añade una disolución saturada de NH_4Cl (3.0 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene como compuesto intermedio la 1,3-pirrolizidin-diona (**47**). El residuo resultante se disuelve en etanol (12.0 mL) y se adiciona borohidruro sódico (10.90 mg, 0.29 mmol). La reacción se agita durante 15 h a temperatura ambiente y a continuación se adiciona HCl 1M (5.0 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* y purificación cromatográfica (CHCl_3 : MeOH 10:0-9:1) se obtuvo el compuesto **48** (51.5 mg, 60%, aceite naranja).

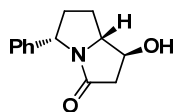
$[\alpha]_D^{20}$: +24.3 ($c = 0.42$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 6.72 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.32 (dt, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.72 (tp, $J = 15.6, 8.3$ Hz, 3H), 2.05 (dt, $J = 14.2, 9.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.2, 137.7, 137.1, 134.6, 129.7, 129.0, 128.9, 128.3, 125.6, 75.8, 73.47, 68.8, 58.0, 45.4, 28.7.

EM (FAB+): 358.4 ([M+H], 85). EMAR (FAB+): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$, 358.1113; encontrada, 358.1109.

(1S, 5R, 6S, 7aR)- 1-Hidroxi-5-feniltetrahidro-1H-pirrolizidi-3(2H)-ona (49)



Sobre una disolución de **48** (48.0 mg, 0.13 mmol) en THF:MeOH 1:2 (6.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adicionan sucesivamente Na(Hg) 6% (480 mg) y Na_2HPO_4 (229 mg, 1.61 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se diluye con diclorometano y la suspensión resultante se filtra y se lava con agua (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (n-hexano:EtOAc:MeOH 1:1:0-0.9:5:0.5) obteniéndose el compuesto **49** (19.8 mg, 70%, aceite incoloro).

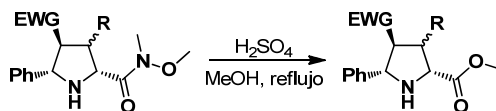
$[\alpha]_D^{20}$: -13.6 ($c = 0.7$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.45 (c, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J = 10.9, 7.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.69 (m, 2H), 2.59 (ddd, $J = 12.8, 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 1H), 2.06 (ddd, $J = 18.2, 12.3, 6.3$ Hz, 2H), 1.88 – 1.63 (m, 1H).

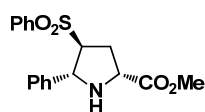
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2, 141.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.3, 126.0, 73.2, 70.3, 56.8, 45.9, 38.9, 27.0.

EM (FAB⁺): 218.1 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB⁺): Calculada para C₁₃H₁₆NO₂, 218.1181; encontrada, 218.1184.

5.1.5. Correlación química. Obtención de las pirrolidinas 50a y 51a



(2*R*, 4*S*, 5*R*)- 5-Fenil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (**50a**)⁵⁵



Sobre una disolución de **32a** (20.1 mg, 0.054mmol; ≥99% *ee*) en MeOH (6.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adiciona H₂SO₄ (54 μL) y agita durante 4 h a reflujo.

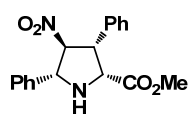
La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrae con éter dietílico (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida obteniendo, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1) el producto deseado **50a** como un sólido blanco (13.3 mg, 72%).

[α]_D²⁰: - 21.5 (c = 0.3, CHCl₃), ≥ 99% *ee*. **Lit [α]_D²⁰**: - 21 (c=0.5, CHCl₃), 99% *ee*

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.41 (m, 3H), 7.20 (s, 5H), 4.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (dt, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 1H), 2.36 (dt, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H).

Bibl. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.77 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.21 (sa, 5H), 4.73 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 14.0, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.56 (sa, 1H), 2.36 (dt, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H).

55. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

(2R*, 3R*, 4S*, 5R*)- 3,5-Difenil-4-nitropirrolidina-2-carboxilato de metilo (51a)^{40f,n}

Siguiendo el procedimiento anterior, la reacción del compuesto (\pm)-*exo*-**42a** (16.1 mg, 0.045 mmol) con H₂SO₄ (45 μ L) en metanol (0.23 mL) a temperatura ambiente durante 40 h conduce, tras purificación en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1) al compuesto **51a** como un sólido blanco (7.4 mg, 51%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.20 (m, 8H), 5.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.75 (sa, 1H).

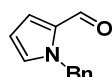
Bibl. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.56–7.52 (m, 2H), 7.45–7.18 (m, 8H), 5.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.71 (sa, 1H).

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. n) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587.

5.2 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ALQUILIDEN-AZALACTONAS

Síntesis de los aldehídos precursores

1-Bencil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído²⁹³

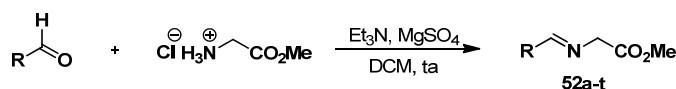


Sobre una disolución de 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (20.0 g, 210.30 mmol) y (Bu₄N)Br (6.78 g, 21.0 mmol) en diclorometano (263 mL) se adiciona sucesivamente bromuro de bencilo (28.8 mL, 41.4 g, 241.85 mmol) y una disolución acuosa de NaOH 12M (58,8 g, 123 mL, 1472.1 mmol). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 1h tras lo cual se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita 12 h a esa temperatura. La mezcla de reacción se diluye con agua (5 mL) y diclorometano (5 mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl 2N (8 mL), una disolución de NaHCO₃ saturada (8 mL) y finalmente H₂O (8 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (n-hexano-AcOEt, 8:1), obteniéndose el aldehído deseado (38.5 g, 99%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.27 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).

5.2.1. Síntesis de los α-iminoésteres^{36, 40f, 172}

Síntesis de los α-iminoésteres. Procedimiento general A.



(*E*)-*N*-Bencilidenglicinato de metilo (52a)



Sobre una suspensión del clorohidrato de glicinato de metilo (3.8 g, 30 mmol) y MgSO₄ (3.6 g, 60 mmol) en diclorometano (15 mL) se adiciona Et₃N (4.1 mL, 30 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade benzaldehído (3.1 mL, 20 mmol). La

293. a) M. Prantik, K. Burkhard, *Synthesis* **2006**, 16, 2719. b) K. J. Drost, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2240.

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

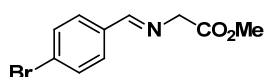
40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

reacción se agita durante 12 h, se filtra sobre Celita[®] y se lava con H₂O (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad a presión reducida, obteniéndose el iminoéster **52a** (3.5 g, 98%, aceite incoloro) que se utiliza in purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

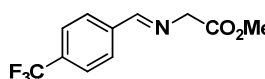
(E)-N-[(4-Bromofenil)metilen]glicinato de metilo (52b)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52b** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.02 g, 8.11 mmol) y *p*-bromobenzaldehído (1.0 g, 5.40 mmol) (1.05 g, 76%, sólido blanco amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

(E)-N-[(4-Trifluorometil)fenil]metilen]glicinato de metilo (52c)

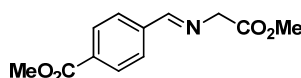


Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52c** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.08 g, 8.61 mmol) y *p*-trifluorometilbenzaldehído (1.0 g, 5.74 mmol) (1.29 g, 92%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

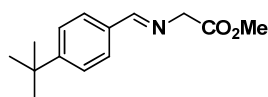
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -63.01.

(E)-N-[(2-Metoxi-2-oxoetil)fenil]metilen]glicinato de metilo (52d)



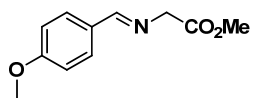
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52d** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.15 g, 9.14 mmol) y *p*-formilbenzoato de metilo (1.0 g, 6.09 mmol) (1.43 g, 100%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

(E)-N-[(4-*tert*-Butil)fenil]metilen]glicinato de metilo (52e)

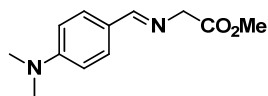
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52e** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.16 g, 9.25 mmol) y *p-tert*-butil-benzaldehído (1.0 g, 6.16 mmol) (1.26 g, 88%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, *J* = 18.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.26 (s, *J* = 17.9 Hz, 2H), 3.60 (s, *J* = 16.8 Hz, 3H), 1.21 (s, *J* = 17.9 Hz, 9H).

(E)-N-[(4-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (52f)

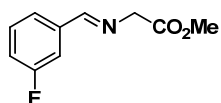
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52f** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.38 g, 11.02 mmol) y *p*-anisaldehído (0.89 mL, 1.0 g, 7.34 mmol) (1.09 g, 72%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

(E)-N-[(4-(*N,N*-Dimetilfenil)metilen]glicinato de metilo (52g)

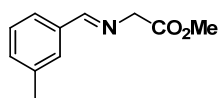
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52g** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.26 g, 10.07 mmol) y *p*-(dimetilamino)benzaldehído (1.0 g, 6.74 mmol) (0.67 g, 45%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.27 (s, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (s, *J* = 4.3 Hz, 6H).

(E)-N-[(3-Fluorofenil)metilen]glicinato de metilo (52h)

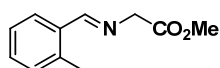
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52h** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.52 g, 12.09 mmol) y *m*-fluorbenzaldehído (0.82 mL, 1.0 g, 8.06 mmol) (1.45 g, 92%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

(E)-N-[(3-Tolil)metilen]glicinato de metilo (52i)

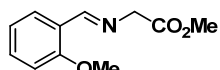
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52i** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (4.7 g, 37.45 mmol) y *m*-tolilaldehído (2.98 mL, 3.0 g, 24.97 mmol) (4.39 g, 92%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.12 (m, 3H), 4.43 (s, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Tolil)metilen]glicinato de metilo (52j)

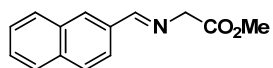
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52j** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.57 g, 12.48 mmol) y *o*-tolilaldehído (0.96 mL, 1.0 g, 8.32 mmol) (1.48 g, 93%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 6.94 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (52k)

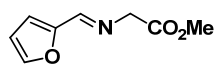
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52k** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.38 g, 11.02 mmol) y *o*-anisaldehído (0.88 mL, 1.0 g, 7.34 mmol) (1.39 g, 92%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Naftil)metilen]glicinato de metilo (52l)

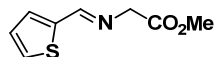
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52l** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.21 g, 9.60 mmol) y 2-naftaldehído (1.0 g, 6.40 mmol) (1.22 g, 84%, sólido blanco).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Furil)metilen]glicinato de metilo (52m)

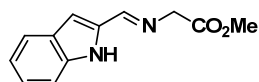
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52m** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.96 g, 15.61 mmol) y furfural (0.86 mL, 1.0 g, 10.41 mmol) (1.44 g, 83%, aceite oscuro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.61 (s, *J* = 2.8 Hz, 3H).

(E)-N-[(2-Tienil)metilen]glicinato de metilo (52n)

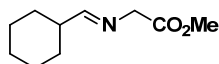
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52n** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (6.72 g, 53.50 mmol) y 2-tienilaldehído (4.0 g, 35.67 mmol) (6.01 g, 92%, sólido amarillo pardo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Indolil)metilen]glicinato de metilo (52p)

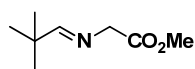
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52p** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.30 g, 10.33 mmol) y indol-2-carboxaldehído (1.0 g, 6.89 mmol) (0.90 g, 61%, aceite naranja).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.44 (s, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.82 (s, *J* = 1.5 Hz, 3H).

(E)-N-[(Ciclohexil)metilen]glicinato de metilo (52q)

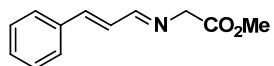
Seguendo el procedimiento general A, la imina **52q** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.68 g, 13.37 mmol) y ciclohexilcarbaldehído (1.08 mL, 1.0 g, 8.92 mmol) (1.14 g, 70%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.87-1.65 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 5H).

(E)-N-[(2,2-Dimetilpropiliden)amino]glicinato de metilo (52r)

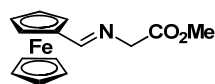
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52r** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (2.19 g, 17.42 mmol) y pivalaldehído (1.26 mL, 1.0 g, 11.61 mmol) (1.37 g, 75%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

(E)-N-[(3-Fenil-2-propen-1-iliden)amino]glicinato de metilo (52s)

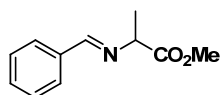
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52s** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.42 g, 11.35 mmol) y cinamalaldehído (0.95 mL, 1.0 g, 7.57 mmol) (1.50 g, 98%, aceite naranja).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.50 -7.22 (m, 5H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

(E)-N-[(2-Ferrocenil)metilen]glicinato de metilo (52t)

Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52t** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (0.88 g, 7.00 mmol) y ferrocencarboxaldehído (1.0 g, 4.67 mmol) (1.24 g, 93%, aceite naranja).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 11H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

(E)-2-Benciliden alalinato de metilo (54a)

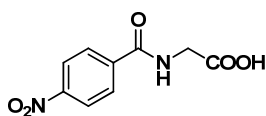
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **54a** se obtiene a partir del clorohidrato de alalinato de metilo (0.99 g, 7.06 mmol) y benzaldehído (0.48 mL, 0.5 g, 4.71 mmol) (0.77 g, 85%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 4.06 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

(E)-N-[(4-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (52o)^{266, 123}

Sobre una suspensión del clorohidrato de glicinato de metilo (13.7 g, 108.0 mmol) y SiO₂ (8.25 g) en etanol (240 mL) se adiciona Et₃N (15.1 mL, 108.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adiciona 1-bencil-1H-pirrol-2-carbaldehído (5.0 g, 27.0 mmol) en etanol (30 mL) y se sonica a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (10 mL) y se filtra. La solución resultante se lava con agua (2 x 10 mL) y brine (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el iminoéster **52o** (5.9 g, 86%, sólido rojizo)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.82 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.8, 2.1 Hz, 1H); 5.66 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

5.2.2. Síntesis de las alquilidenazalactonas^{238, 232}**Síntesis de los derivados de ácidos hipúricos precursores****Ácido 2-(4-nitrobenzamido) acético (61)**²³⁹

A una disolución de glicina (1.0 g, 13.32 mmol) en NaOH 7M (4.76 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno a 0 °C se adicionan gota a gota cloruro de 4-nitrobenzoílo (1. g, 359.0 mmol) y NaOH 7M (50.0 mL) a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. A continuación se añade HCl concentrado (37%) a 0 °C

266. a) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7573. b) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *J. Chem. Soc. Pekin Trans. 2.* **2002**, 5, 1033. c) G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauze, *Synlett* **2005**, 4, 587. d) N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2004**, 5, 787. e) N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, 6, 945.

123. R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5286.

238. a) H. N. C. Wong, Z. L. Xu, H. M. Chang, C. M. Lee, *Synthesis* **1992**, 793. b) S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 425. c) B. S. Jursic, S. Sagiraju, D. K. Ancalade, T. Clark, E. D. Stevens, *Synthetic Communications* **2007**, 37, 1709. d) P. A. Conway, K. Devine, F. Paradisi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2935. e) T. Cleary, T. Rawalpally, N. Kennedy, F. Chavez, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1553. f) M. B. M. Reddy, M. A. Pasha, *Synthetic Communications* **2010**, 40, 1895.

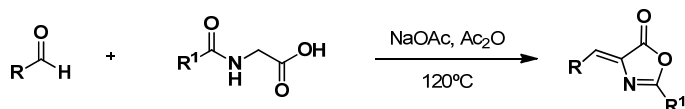
232. B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17823.

240. a) R. A. Scheuerman, D. Tumelty, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6531. b) S. -K. Anandan, R. D. Gless, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2740. c) V. H. Shah, *J. Inst. Chem.* **2003**, 75, 59.

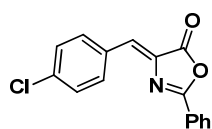
hasta pH = 1. Aparece un precipitado que se filtra, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto **61** (68.3 g, rdtto cuantitativo, sólido blanco).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41 – 8.24 (m, 4H), 4.26 – 4.16 (m, 2H).

Procedimiento general A.



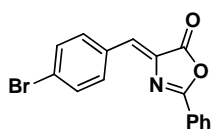
(Z)-4-(4-Clorobenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (**56l**)



En un tubo sellado se mezcla, bajo atmósfera de nitrógeno, ácido hipúrico (**57**) (1.16 g, 6.49 mmol), acetato sódico (576.4 mg, 7.02 mmol) y anhídrido acético (2.6 mL, 2.82 g, 27.02 mmol). Por último se adiciona 4-clorobenzaldehído (759.8 mg, 5.40 mmol) y se agita durante 12 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfría y se adiciona 3 mL de agua fría, el sólido resultante se filtra a vacío y se recristaliza en una mezcla de acetona:agua (2:1) obteniendo la azalactona **56l** como sólido amarillo (766 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H).

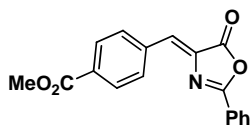
(Z)-4-(4-Bromobenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (**56m**)



Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56m** se obtiene a partir del ácido hipúrico (**57**) (1.16 g, 6.49 mmol), acetato sódico (576.4 mg, 7.02 mmol), anhídrido acético (2.6 mL, 2.82 g, 27.02 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1.0 g, 5.40 mmol) (0.91 g, 52%, sólido amarillo)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 – 7.55 (m, 4H), 7.34 (s, 3H), 7.14 (s, 1H).

(Z)-4-((5-Oxo-2-feniloxazol-4(5H)-iliden)metil)benzoato de metilo (**56o**)

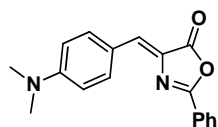


Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56o** se obtiene a partir del ácido hipúrico (**57**) (1.31 g, 7.31 mmol), acetato sódico (649.6 mg, 7.92 mmol), anhídrido acético (2.9 mL, 3.11 g, 30.46 mmol) y *p*-formilbenzoato de metilo (1.0 g,

6.09 mmol) (0.91 g, 49%, sólido marrón).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (s, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

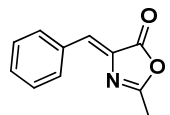
(Z)-4-(4-Dimetilaminobenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56p)



Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56p** se obtiene a partir del ácido hipúrico (**57**) (1.44 g, 8.05 mmol), acetato sódico (715.7 mg, 8.72 mmol), anhídrido acético (3.2 mL, 3.49 g, 33.56 mmol) y 4-(dimetilamino)benzaldehído (1.0 g, 6.71 mmol) (0.80 g, 41%, sólido rojo anaranjado).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 2H).

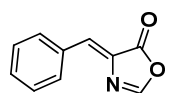
(Z)-4-Benciliden-2-metiloxazol-5(4H)-ona (56w)



Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56w** se obtiene a partir de *N*-acetilglicina (**58**) (1.32 g, 11.31 mmol), acetato sódico (1.0 g, 12.25 mmol), anhídrido acético (4.5 mL, 4.90 g, 47.12 mmol) y benzaldehído (0.95 mL, 1.0 g, 9.42 mmol) (0.85 g, 48%, sólido marrón claro).

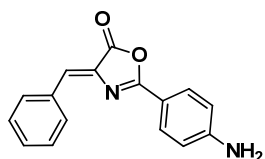
¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ 8.21 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

(Z)-4-Bencilidenoxazol-5(4H)-ona (56x)



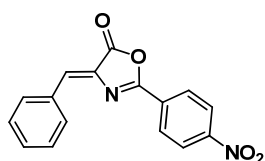
Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56x** se obtiene a partir de *N*-formilglicina (**59**) (1.17 g, 11.31 mmol), acetato sódico (1.0 g, 12.25 mmol), anhídrido acético (4.5 mL, 4.90 g, 47.12 mmol) y benzaldehído (0.95 mL, 1.0 g, 9.42 mmol) (0.59 g, 37%, sólido marrón pálido).

¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.13 (s, 1H).

(Z)-2-(4-Aminofenil)-4-bencilidenoxazol-5(4H)-ona (56y)

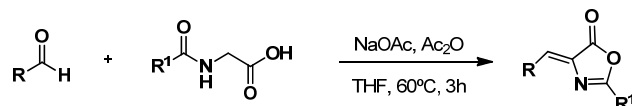
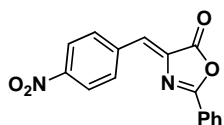
Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56y** se obtiene a partir de ácido *p*-aminohipúrico (**60**) (2.20 g, 11.31 mmol), acetato sódico (1.0 g, 12.25 mmol), anhídrido acético (4.5 mL, 4.90 g, 47.12 mmol) y benzaldehído (0.95 mL, 1.0 g, 9.42 mmol) (1.39 g, 56%, sólido amarillo-marrón).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

(Z)-2-(4-Nitrofenil)-4-bencilidenoxazol-5(4H)-ona (56z)

Siguiendo el procedimiento general A, la azalactona **56z** se obtiene a partir de ácido *p*-aminohipúrico (**61**) (2.53 g, 11.31 mmol), acetato sódico (1.0 g, 12.25 mmol), anhídrido acético (4.5 mL, 4.90 g, 47.12 mmol) y benzaldehído (0.95 mL, 1.0 g, 9.42 mmol) (0.93 g, 34%, sólido marrón arena).

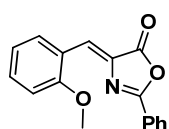
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43 – 8.33 (m, 4H), 8.22 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H).

Procedimiento general B.**(Z)-4-(4-Nitrobenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56n)**

Sobre una disolución de 4-nitrobenzaldehído (0.9 g, 5.96 mmol), ácido hipúrico (**57**) (1.49 g, 8.34 mmol), anhídrido acético (2.1 mL, 2.20 g, 22.03 mmol) en THF (11 mL) se adiciona acetato sódico (161,2 mg, 1.97 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 3 horas. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se filtra a vacío y se lava sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo agua y etanol frío. Por último, el crudo se recristaliza utilizando etanol caliente para dar lugar a la azalactona **56n** (sólido amarillo, 912 mg, 52%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.46 – 8.32 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).

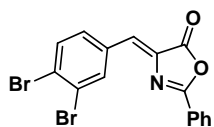
(Z)-4-(2-Metoxibenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56q)



Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56q** se obtiene a partir del 2-metoxibenzaldehído (0.80 g, 5.5 mmol), ácido hipúrico (**57**) (1.35 g, 7.55 mmol), anhídrido acético (2.0 mL, 2.1 g, 20.5 mmol) y acetato sódico (150 mg, 1.8 mmol) en THF (10 mL) (1.14 g, 74%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.65 – 7.34 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

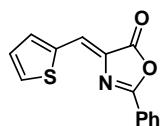
(Z)-4-(3,4-Dibromobenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56r)



Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56r** se obtiene a partir del 3,4-dibromobenzaldehído (250 mg, 0.95 mmol), ácido hipúrico (**57**) (237.6 mg, 1.33 mmol), anhídrido acético (0.34 mL, 357.1 mg, 3.5 mmol) y acetato sódico (25.6 mg, 0.31 mmol) en THF (2 mL) (166 mg, 43%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.06 – 7.92 (m, 1H), 7.79 – 7.49 (m, 4H), 7.09 (s, 1H).

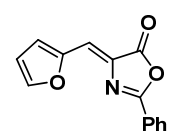
(Z)-2-Fenil-4-(2-tiofenil-metilen)oxazol-5(4H)-ona (56s)



Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56q** se obtiene a partir del 2-tienilcarbaldehído (0.80 g, 5.5 mmol), ácido hipúrico (**57**) (1.35 g, 7.55 mmol), anhídrido acético (1.9 mL, 2.0 g, 19.8 mmol) y acetato sódico (150 mg, 1.8 mmol) en THF (10 mL) (1.30 g, 95%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.47 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H).

(Z)-2-Fenil-4-(2-furil-metilen)oxazol-5(4H)-ona (56t)

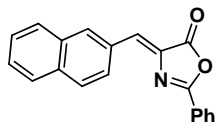


Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56q** se obtiene a partir del furfural (0.5 mL, 0.60 g, 6.25 mmol), ácido hipúrico (**57**) (1.57 g, 8.75 mmol), anhídrido acético (2.5 mL, 2.36 g, 23.13 mmol)

y acetato sódico (169.2 mg, 2.06 mmol) en THF (10 mL) (1.23 g, 82%, sólido marrón amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H).

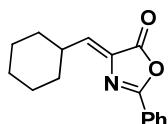
(Z)-4-(2-Naftilbenciliden)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56u)



Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56q** se obtiene a partir del 2-naftilbenzaldehído (0.90 g, 6.00 mmol), ácido hipúrico (**56**) (1.51 g, 8.40 mmol), anhídrido acético (2.1 mL, 2.27 g, 22.2 mmol) y acetato sódico (162.4 mg, 1.98 mmol) en THF (10 mL) (1.17 g, 65%, sólido amarillo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.99 – 7.82 (m, 3H), 7.69 – 7.50 (m, 5H), 7.41 (s, 1H).

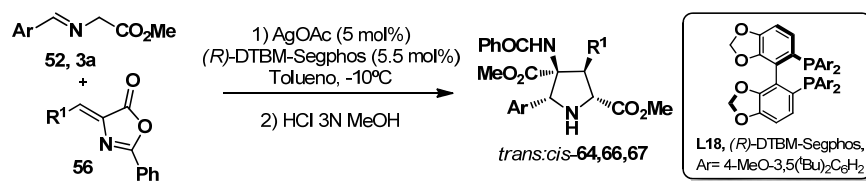
(Z)-4-(Ciclohexilmetilen)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (56v)



Siguiendo el procedimiento general B, la azalactona **56q** se obtiene a partir del ciclohexilcarbaldehído (1.0 mL, 0.90 g, 8.00 mmol), ácido hipúrico (**57**) (2.0 g, 11.42 mmol), anhídrido acético (2.9 mL, 3.02 g, 29.6 mmol) y acetato sódico (216.6 mg, 2.64 mmol) en THF (10 mL) (225.7 mg, 11%, sólido blanco).

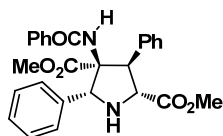
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.60 – 7.39 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 5H), 1.48 – 1.18 (m, 5H).

5.2.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α-iminoésteres y alquiliden-azalactonas (2,5-*cis*)²⁹⁴



294. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (±)-DTBM-Segphos como ligando.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3,5-difenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64a)



Sobre una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (39.0 mg, 33 10^{-3} mmol) y AgOAc (5.0 mg, 30 10^{-3} mmol) y (*Z*)-4-benciliden-2-fenil-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona (**56a**) (150.0 mg, 0.60 mmol), en tolueno (3.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -10 °C, se adiciona sucesivamente una disolución del α -iminoéster **52a** (213.0 mg, 1.20 mmol) en tolueno (3.0 mL). La mezcla se agita a -10 °C durante 16 horas. Se adiciona HCl 3N en MeOH (4.0 mL) y la mezcla se diluye con diclorometano y se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2) proporcionando una mezcla 98:2 de los aductos *trans*:*cis*-**64a** (181.5 mg, 66%, sólido blanco).

P.f.: 90-93 °C.

[α]_D²⁰: +81.7 (*c* = 0.2, CHCl₃), >99% *ee*.

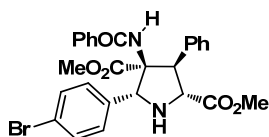
HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH –*n*hexano 15-85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 37.3 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64a** y 43.6 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)- *trans*-**64a**.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 11H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 172.0, 167.6, 137.6, 137.2, 134.7, 131.5, 128.9, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.6, 126.4, 73.5, 69.1, 64.8, 57.6, 52.6, 52.5.

EM (ES+): 459.2 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₇H₂₇N₂O₅, 459.1914; encontrada, 459.1910.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(4-bromofenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52b** (102.7 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg,

10.00 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, 11.00 10^{-3} mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10 °C durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 8:2-1:1), al compuesto *trans*-**64b** (75.5 mg, 70%, sólido blanco)

P.f.: 102-104 °C.

[α]_D²⁰: +68.9 (*c* = 1.1, CHCl₃), >99% *ee*.

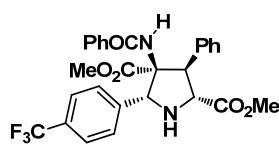
HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH –*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 30.5 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)- *trans*-**64b** y 51.6 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)- *trans*-**64b**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 – 7.03 (m, 12H), 6.57 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (sa, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 171.9, 167.6, 136.8, 136.8, 134.6, 131.5, 131.5, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.4, 126.5, 122.0, 73.6, 67.8, 64.2, 57.6, 52.7, 52.5.

EM (ES+): 537.1 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₈H₂₆N₂O₅Br, 537.1019; encontrada, 537.0999.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-((4-trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64c**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52c** (98.4 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, 10.00 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg,

11.00 10^{-3} mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10 °C durante 5.5 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-7:3), al compuesto *trans*-**64c** (72.1 mg, 68%, sólido blanco)

P.f.: 84-87 °C.

[α]_D²⁰: +40.3 (*c* = 0.8, CHCl₃), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH –*n*hexano 15-85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 28.7 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)- *trans*-**64c** y 50.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)- *trans*-**64c**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.68 (s,

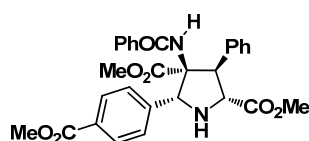
1H), 5.37 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 171.9, 167.6, 142.2, 136.3, 134.6, 131.6, 130.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz), 128.8, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 126.5, 125.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 124.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 270.0$ Hz), 74.0, 67.5, 64.0, 57.9, 52.7, 52.5.

$^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -62.6$.

EM (ES+): 527.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$, 527.1788; encontrada, 527.1787.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-fenil-5-((4-metoxycarbonil)fenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52d** (94.4 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, $10.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, $11.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 14 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-6:4), al compuesto *trans*-**64d** (59.5 mg, 57%, sólido blanco).

P.f.: 100-103 $^\circ\text{C}$.

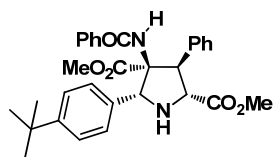
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +73.6 ($c = 0.5$, CHCl_3), 95% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 30-70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 16.6 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64d** y 36.0 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64d**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.01 (m, 9H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 172.0, 167.6, 166.7, 143.1, 136.6, 134.6, 131.5, 129.8, 129.6, 128.9, 128.5, 128.3, 127.4, 126.5, 126.4, 73.9, 67.8, 64.2, 58.0, 52.7, 52.5, 52.1.

EM (ES+): 517.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$, 517.1969; encontrada, 517.1972.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-fenil-5-((4-*terc*-butil)fenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64e)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52e** (93.6 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, $10.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, $11.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-1:1), al compuesto *trans*-**64e** (69.2 mg, 67%, sólido blanco).

P.f.: $98-101^\circ\text{C}$.

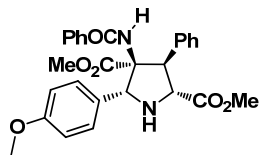
$[\alpha]_D^{20}$: $+81.0$ ($c = 0.3$, CHCl_3), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH – *n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 18.2 min (2R, 3S, 4S, 5R)- *trans*-**64e** y 24.6 min (2S, 3R, 4R, 5S)- *trans*-**64e**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.04 (m, 14H), 6.42 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 172.0, 167.5, 151.4, 138.0, 134.7, 134.1, 131.4, 128.9, 128.4, 128.2, 127.2, 126.6, 126.0, 125.3, 73.4, 69.3, 65.1, 57.3, 52.5, 52.3, 34.6, 31.3.

EM (ES+): 515.3 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$, 515.2540; encontrada, 515.2560.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-fenil-5-(4-metoxifenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64f)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52f** (83.1 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, $10.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, $11.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-1:1), a una mezcla 65:35 de los aductos *trans*:*cis*-**64f** (40.8 mg, 42%, sólido amarillo).

P.f.: $79-83^\circ\text{C}$.

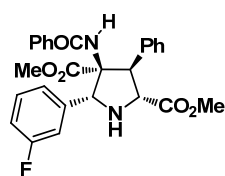
$[\alpha]_D^{20}$: +56.3 ($c = 0.3$, CHCl_3), 98% *ee* (*trans*) y 88% *ee* (*cis*)

HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 25.5 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64f** y 27.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64f**, 35.7 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*cis*-**64f** y 48.8 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*cis*-**64f**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.18 (m, 19H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.32 (s, 1H, *cis*), 5.07 (s, 1H, *trans*), 4.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, *trans*), 4.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, *trans*), 4.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, *cis*), 4.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, *cis*), 3.85 (s, 3H, *trans*), 3.83 (s, 3H, *trans*), 3.78 (s, 3H, *cis*), 3.75 (s, 3H, *cis*), 3.40 (s, 3H, *cis*), 3.39 (s, 3H, *trans*).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 173.9, 171.9, 170.6, 167.6, 166.7, 159.6, 159.0, 138.0, 136.5, 134.6, 134.3, 131.4, 131.4, 129.8, 129.4, 129.3, 128.9, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.2, 126.8, 126.5, 126.3, 113.9, 113.4, 73.4, 73.2, 69.0, 67.7, 65.0, 63.2, 57.2, 57.1, 55.3, 55.2, 52.6, 52.5, 52.5, 52.1.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64h**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52h** (78.3 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, $10.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, $11.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 40 h conduce, tras cromatografía en columna ($n\text{-hexano} - \text{EtOAc}$ 8:2-1:1), al compuesto *trans*-**64h** (47.8 mg, 50%, sólido blanco).

P.f.: $87\text{--}90^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +45.4 ($c = 0.1$, CHCl_3), 99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 32.8 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64h** y 42.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64h**.

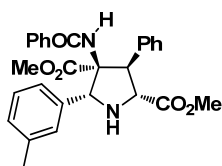
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.02 (m, 12H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 172.0, 167.6, 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.7$ Hz), 140.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Hz), 136.7, 134.6, 131.5, 129.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 128.8, 128.5, 128.3, 127.4, 126.5, 122.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 115.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 113.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 73.7, 67.7, 64.2, 57.7, 52.7, 52.5.

^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -112.5.

EM (ES+): 477.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$, 477.1820; encontrada, 477.1836.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-fenil-5-(3-tolil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64i)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52i** (122.7 mg, 0.64 mmol) y la azalactona **56a** (80.0 mg, 0.32 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, $16.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (20.8 mg, $18.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.2 mL) a -10°C durante 30 h conduce, tras

cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 98:2 de los aductos *trans*:*cis*-**64i** (97.2 mg, 64%, sólido amarillo pálido).

P.f.: $94-97^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+87.3$ ($c = 0.7$, CHCl_3), $>99\%$ *ee*.

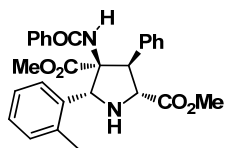
HPLC: Daicel Chiralpak AD, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 20.3 min (2R, 3S, 4S, 5R)-*trans*-**64i** y 40.7 min (2S, 3R, 4R, 5S)-*trans*-**64i**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 – 7.05 (m, 14H), 6.56 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 172.0, 167.6, 138.2, 137.9, 136.9, 134.7, 131.4, 129.1, 128.9, 128.4, 128.4, 128.2, 127.2, 127.0, 126.6, 123.5, 73.4, 69.2, 65.0, 57.5, 52.5, 52.4, 21.5.

EM (ES+): 473.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$, 473.2070; encontrada, 473.2083.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(2-tolil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64j)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52j** (76.7 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, 10.00 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, 11.00 10^{-3} mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-1:1), a una mezcla 98:2 de los aductos *trans*:*cis*-**64j** (75.6 mg, 89%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 80-83 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +33.2 ($c = 0.3$, CHCl_3), 98% *ee*.

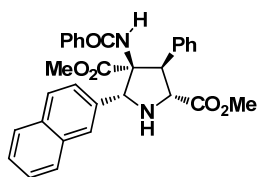
HPLC: Daicel Chiralpak AD, i PrOH –*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 37.7 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64j** y 41.1 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64j**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.02 (m, 13H), 6.74 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.02 (bs, 1H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 172.0, 167.4, 136.7, 136.0, 134.8, 131.4, 130.6, 128.8, 128.5, 128.2, 127.8, 127.2, 126.8, 126.5, 125.8, 75.0, 64.5, 64.1, 57.3, 52.6, 52.4, 20.1.

EM (ES $^{+}$): 473.2 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES $^{+}$): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$, 473.2070; encontrada, 473.2082.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(2-naftil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64l)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52l** (91.2 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, 10.00 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, 11.00 10^{-3} mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 117 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 9:1-1:1), a una mezcla 90:10 de los aductos *trans*:*cis*-**64l** (66.4 mg, 65%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 135-138 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +8.5 ($c = 1.3$, CHCl_3), >99% *ee*.

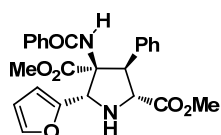
HPLC: Daicel Chiralpak IA, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 29.4 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64l** y 52.9 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64l**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 3H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 – 7.18 (m, 12H), 6.85 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 171.7, 167.6, 137.0, 134.8, 133.8, 133.8, 131.7, 131.5, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 127.3, 126.6, 126.4, 125.6, 125.1, 124.6, 122.5, 74.8, 64.2, 63.0, 57.0, 52.5, 52.4.

EM (ES⁺): 509.2 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$, 509.2070; encontrada, 509.2061.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(2-furil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64m**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52m** (187.6 mg, 1.12 mmol) y la azalactona **56a** (70.0 mg, 0.28 mmol), en presencia de AgOAc (2.3 mg, 14.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (18.2 mg, 15.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.8 mL) a -10°C durante 45 h conduce, tras cromatografía en columna ($n\text{-hexano} - \text{EtOAc}$ 9:1-1:1), al compuesto *trans*-**64m** (88.9 mg, 70%, sólido amarillo pardo).

P.f.: 85-88 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +96.6 ($c = 0.3$, CHCl_3), >99% *ee*.

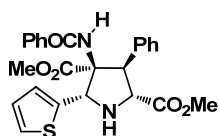
HPLC: Daicel Chiralpak AD, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 16.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**64m** y 30.3 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**64m**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 – 7.01 (m, 11H), 6.48 (s, 1H), 6.47 – 6.43 (m, 1H), 6.40 – 6.39 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 171.3, 167.7, 150.1, 142.6, 138.8, 134.3, 131.4, 128.9, 128.4, 128.3, 127.3, 126.7, 110.5, 107.4, 71.9, 66.0, 64.4, 56.3, 52.8, 52.6.

EM (ES+): 449.17 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{25}H_{25}N_2O_6$, 449.1707; encontrada, 449.1724.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-fenil-5-(2-tienil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-64n)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52n** (73.5 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (1.7 mg, $10.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, $11.00 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 8:2-1:1), a una mezcla 91:9 de los aductos *trans*:*cis*-**64n** (83.8 mg, 90%, sólido amarillo pardo).

P.f.: $94-97^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: $+45.7$ ($c = 0.2$, CHCl_3), $>99\%$ *ee*.

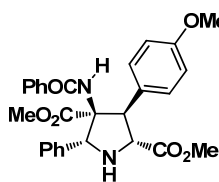
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH} - n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 41.9 min (*2R, 3S, 4S, 5R*)-*trans*-**64n** y 47.8 min (*2S, 3R, 4R, 5S*)-*trans*-**64n**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 – 7.16 (m, 11H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.03 – 7.01 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 171.7, 167.6, 140.3, 137.4, 134.6, 131.5, 128.9, 128.4, 128.2, 127.3, 127.0, 126.6, 124.7, 124.3, 73.5, 65.2, 64.8, 57.2, 52.8, 52.5.

EM (ES+): 465.15 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{25}H_{25}N_2O_5S$, 465.1478; encontrada, 465.1479.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(4-metoxifenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (126.8 mg, 0.71 mmol) y la azalactona **56b** (100.0 mg, 0.36 mmol), en presencia de AgOAc (3.0 mg, $18.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (23.2 mg, $19.7 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.6 mL) a -10°C durante 21 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 9:1-8:2), al compuesto *trans*-**66b** (159.7 mg, 91%, sólido blanco).

P.f.: 88-91 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +66.3 ($c = 0.6$, CHCl_3), 99% *ee*.

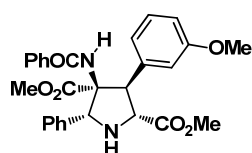
HPLC: Daicel Chiralpak IA, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 32.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66b** y 40.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66b**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 – 7.31 (m, 10H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 172.1, 167.6, 158.7, 137.4, 134.7, 131.5, 130.0, 129.5, 128.5, 128.2, 126.6, 126.3, 113.7, 73.7, 68.9, 65.0, 57.0, 55.2, 52.5, 52.4.

EM (ES+): 489.20 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$, 489.2020; encontrada, 489.2018.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-(3-metoxifenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66c**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (63.4 mg, 0.36 mmol) y la azalactona **56c** (50.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de AgOAc (1.5 mg, $8.9 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.6 mg, $9.9 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.6 mL) a -10 °C durante 22 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano- EtOAc 9:1-7:3), al compuesto *trans*-**66c** (62.7 mg, 72%, sólido blanco).

P.f.: 102-105 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +71.2 ($c = 0.2$, CHCl_3), >99% *ee*.

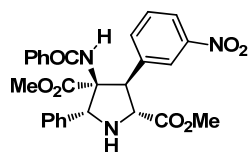
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 15.9 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66c** y 21.4 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66c**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.15 (m, 10H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 171.8, 167.6, 159.4, 139.5, 137.3, 134.6, 131.5, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 126.6, 126.4, 121.1, 114.8, 113.0, 73.4, 69.2, 64.9, 57.3, 55.2, 52.5, 52.4.

EM (ES+): 489.2018 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{28}H_{29}N_2O_6$, 489.2020; encontrada, 489.2018.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(3-nitrofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (96.2 mg, 0.54 mmol) y la azalactona **56d** (80.0 mg, 0.27 mmol), en presencia de AgOAc (2.3 mg, $14.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (17.6 mg, $15.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.7 mL) a -10°C durante 24 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 95:5 de los aductos *trans*:*cis*-**66d** (71.7 mg, 52%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 165-167 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +85.6 ($c = 0.4$, CHCl_3), >99% *ee*.

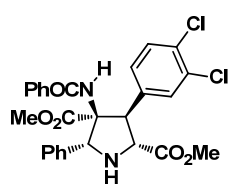
HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 21.4 min (*2R, 3S, 4S, 5R*)-*trans*-**66d** y 30.1 min (*2S, 3R, 4R, 5S*)-*trans*-**66d**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.23 (m, 11H), 6.79 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.0, 171.4, 167.2, 147.9, 139.8, 136.7, 135.74, 133.7, 131.9, 128.9, 128.6, 128.6, 126.5, 126.4, 123.8, 122.3, 73.4, 69.6, 64.9, 56.5, 52.7, 52.6.

EM (ES+): 504.18 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{27}H_{26}N_3O_7$, 504.1765; encontrada, 504.1767.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(3,4-diclorofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66e)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (55.6 mg, 0.31 mmol) y la azalactona **56e** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (1.3 mg, $7.9 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (10.2 mg, $8.6 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (1.6 mL) a -10°C durante 72 h conduce, tras

cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 95:5 de los aductos *trans:cis*-**66e** (37.0 mg, 45%, sólido blanco-rosáceo).

P.f.: 163-166 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +41.8 (*c* = 0.1, CHCl₃), >99% *ee*.

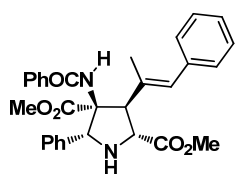
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-*n*hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 21.9 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66e** y 34.9 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66e**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.06 (m, 13H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 171.6, 167.5, 137.9, 136.9, 134.1, 132.1, 131.8, 131.3, 130.9, 130.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 126.6, 126.3, 73.4, 69.2, 64.7, 56.5, 52.6, 52.6.

EM (ES⁺): 527.1125 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₂₇H₂₅N₂O₅Cl₂, 527.1135; encontrada, 527.1125.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-((*E*)-1-metilcinamil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66g**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (61.2 mg, 0.35 mmol) y la azalactona **56g** (50.0 mg, 0.17 mmol), en presencia de AgOAc (1.4 mg, 8.6 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.2 mg, 9.5 $\cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (1.7 mL) a -10 °C durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 90:10 de los aductos *trans:cis*-**66g** (46.1 mg, 54%, sólido amarillo pálido).

P.f.: 82-85 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +21.5 (*c* = 0.7, CHCl₃), 97% *ee*.

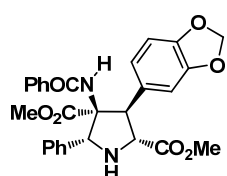
HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-*n*hexano 30-70, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 15.4 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66g** y 29.2 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66g**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 172.9, 167.0, 137.7, 137.6, 134.8, 132.2, 131.7, 130.1, 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 126.9, 126.3, 126.1, 73.6, 68.1, 63.1, 61.9, 52.6, 52.4, 18.3.

EM (ES⁺): 499.22 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculadada para C₃₀H₃₁N₂O₅, 499.2227; encontrada, 499.2237.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α-iminoéster **52a** (60.3 mg, 0.34 mmol) y la azalactona **56h** (50.0 mg, 0.17 mmol), en presencia de AgOAc (1.4 mg, 8.5 · 10⁻³ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.1 mg, 9.4 · 10⁻³ mmol) en tolueno (1.7 mL) a -10 °C durante 17 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-1:1), a una mezcla 97:3 de los aductos *trans*:*cis*-**66h** (54.9 mg, 64%, sólido blanco).

P.f.: 96-99 °C.

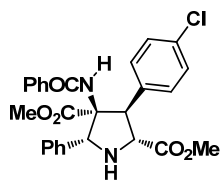
[α]_D²⁰: +69.7 (c = 0.9, CHCl₃), 93% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, etanol-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R: 20.4 min (*2R, 3S, 4S, 5R*)-*trans*-**66h** y 31.6 min (*2S, 3R, 4R, 5S*)-*trans*-**66h**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.19 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.8, 171.9, 167.6, 147.5, 146.6, 137.3, 134.7, 131.5, 131.3, 128.5, 128.5, 128.2, 126.7, 126.4, 122.4, 109.4, 108.0, 100.9, 73.6, 69.0, 65.1, 57.3, 52.5, 52.4.

EM (ES⁺): 503.18 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₂₈H₂₇N₂O₇, 503.1812; encontrada, 503.1811.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(4-clorofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66l)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (62.4 mg, 0.35 mmol) y la azalactona **56l** (50.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de AgOAc (1.4 mg, 8.80 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (11.4 mg, 9.7 $\cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (2.0 mL) a -10°C durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), a una mezcla 94:6 de los aductos *trans*:*cis*-**66l** (57.7 mg, 66%, sólido blanco).

P.f.: 94-97 $^\circ\text{C}$.

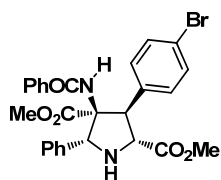
$[\alpha]_D^{20}$: +66.5 ($c = 0.4$, CHCl_3), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, i PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 23.6 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66l** y 43.3 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66l**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.33 (m, 10H), 7.32 – 7.14 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 171.9, 167.4, 137.1, 136.0, 134.4, 133.1, 131.7, 130.4, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 126.5, 126.3, 73.5, 69.0, 64.8, 57.0, 52.6, 52.5.

EM (ES $^+$): 493.15 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES $^+$): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$, 493.1524; encontrada, 493.1516.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(4-bromofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66m)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (107.9 mg, 0.61 mmol) y la azalactona **56m** (100.0 mg, 0.30 mmol), en presencia de AgOAc (2.5 mg, 15.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (19.8 mg, 16.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.0 mL) a -10°C durante 40 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), a una mezcla 92:8 de los aductos *trans*:*cis*-**66m** (87.2 mg, 53%, sólido blanco).

P.f.: 100-103 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +61.0 ($c = 0.3$, CHCl_3), >99% *ee*.

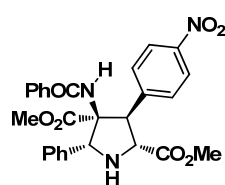
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 16.3 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66m** y 18.9 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)- *trans*-**66m**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 10H), 7.19 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 171.9, 167.4, 137.0, 136.5, 134.4, 131.7, 131.2, 130.7, 128.6, 128.5, 128.4, 126.5, 126.3, 121.2, 73.5, 69.0, 64.7, 57.1, 52.6, 52.6.

EM (ES+): 537.10 ([M+H], 75). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₇H₂₆N₂O₅Br, 537.1019; encontrada, 537.1026.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-(4-nitrofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66n**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (120.3 mg, 0.68 mmol) y la azalactona **56n** (100.0 mg, 0.34 mmol), en presencia de AgOAc (2.8 mg, 17.0 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (22.1 mg, 19.0 10^{-3} mmol) en tolueno (3.4 mL) a -10 °C durante 4 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 82:18 de los aductos *trans*:*cis*-**66n** (80.2 mg, 47%, sólido blanco).

P.f.: 94-97 °C.

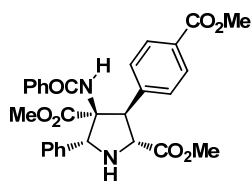
$[\alpha]_D^{20}$: +55.7 (c = 0.7, CHCl₃), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 25.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66n** y 35.0 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)- *trans*-**66n**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 171.6, 167.1, 146.9, 145.0, 136.7, 133.8, 132.0, 130.0, 128.7, 128.6, 128.6, 126.5, 126.3, 123.1, 73.5, 69.3, 64.5, 57.0, 52.8, 52.7.

EM (ES+): 504.18 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₇H₂₆N₃O₇, 504.1765; encontrada, 504.1771.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66o)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (115.2 mg, 0.65 mmol) y la azalactona **56o** (100.0 mg, 0.33 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 16.0 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (21.1 mg, 18.0 10^{-3} mmol) en tolueno (3.3 mL) a -10°C durante 4 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), al compuesto *trans*-**66o** (115.5 mg, 69%, sólido blanco).

P.f.: 101-104 $^{\circ}\text{C}$.

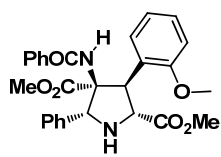
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +64.6 ($c = 0.6$, CHCl_3), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} : 21.3 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66o** y 29.6 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66o**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 – 7.21 (m, 12H), 6.84 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 171.7, 167.4, 166.8, 143.2, 137.0, 134.2, 131.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 126.6, 126.4, 73.4, 69.3, 64.9, 57.1, 52.5, 52.0.

EM (ES+): 517.20 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$, 517.1969; encontrada, 517.1980.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(2-metoxifenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66q)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (126.8 mg, 0.72 mmol) y la azalactona **56q** (100.0 mg, 0.36 mmol), en presencia de AgOAc (3.0 mg, 17.9 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (23.2 mg, 19.7 10^{-3} mmol) en tolueno (3.6 mL) a -10°C durante 51 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1), al compuesto *trans*-**66q** (44.3 mg, 25%, sólido blanco).

P.f.: 178-181 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: -56.7 ($c = 0.4$, CHCl_3), 74% *ee*.

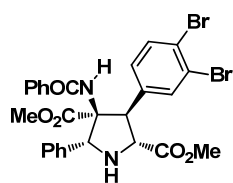
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 14.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66q** y 27.4 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66q**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.12 (m, 11H), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 173.2, 166.8, 156.8, 137.2, 135.3, 131.1, 129.9, 128.4, 128.1, 127.9, 127.4, 126.3, 125.9, 123.9, 120.1, 109.0, 73.9, 65.6, 62.2, 55.0, 54.7, 52.4, 52.3.

EM (ES+): 489.20 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$, 489.2020; encontrada, 489.2036.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-(3,4-dibromofenil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66r**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (34.8 mg, 0.20 mmol) y la azalactona **56r** (40.0 mg, 0.098 mmol), en presencia de AgOAc (0.8 mg, $4.9 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (6.4 mg, $5.4 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (1.0 mL) a -10°C durante 21 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 8:2), a una mezcla 75:25 de aductos *trans*:*cis*-**66r** (31.9 mg, 53%, sólido blanco).

P.f.: 95-98 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: +26.4 ($c = 0.2$, CHCl_3), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AD, etanol-nhexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 19.9 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66r** and 42.9 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66r**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 11H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 171.5, 167.5, 138.7, 136.9, 134.1, 133.2, 131.8, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 127.3, 126.7, 126.6, 126.4, 124.5, 123.5, 73.4, 69.2, 64.7, 56.5, 52.6, 52.6.

EM (ES+): 617.01 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{27}H_{25}N_2O_5Br_2$, 615.0124; encontrada, 615.0151.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(2-tienil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66s)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (138.7 mg, 0.78 mmol) y la azalactona **56s** (100.0 mg, 0.39 mmol), en presencia de AgOAc (3.3 mg, 20.0 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (25.4 mg, 21.0 10^{-3} mmol) en tolueno (3.9 mL) a -10°C durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), al compuesto *trans*-**66s** (111.9 mg, 62%, sólido blanco).

P.f.: $87-90^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: $+80.4$ ($c = 1.6$, CHCl_3), $>99\%$ *ee*.

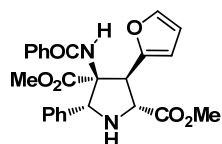
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH-nhexano}$ 15-85, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 22.2 min (*2R, 3S, 4S, 5R*)-*trans*-**66s** y 25.4 min (*2S, 3R, 4R, 5S*)-*trans*-**66s**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 7H), 7.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (sa, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 171.2, 167.8, 140.1, 137.1, 134.5, 131.6, 128.5, 128.4, 127.7, 126.8, 126.7, 126.5, 124.8, 73.3, 68.8, 66.5, 52.6, 52.5, 52.4.

EM (ES+): 465.15 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{25}H_{25}N_2O_5S$, 465.1478; encontrada, 465.1485.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(2-furil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66t)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (148.0 mg, 0.84 mmol) y la azalactona **56t** (100.0 mg, 0.42 mmol), en presencia de AgOAc (3.5 mg, 21.0 10^{-3} mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (27.1 mg, 23.0 10^{-3} mmol) en tolueno (3.9 mL) a -10°C durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), al compuesto *trans*-**66t** (111.9 mg, 62%, sólido blanco).

mmol) en tolueno (4.2 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6.5 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), al compuesto *trans*-**66t** (75.5 mg, 40%, sólido amarillo pálido).

P.f.: $73\text{--}76\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+118.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3), $>99\%$ *ee*.

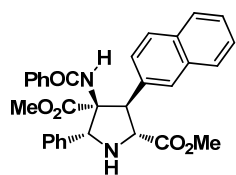
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254\text{ nm}$), t_{R} : 19.8 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66t** y 43.3 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66t**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.27 (m, 8H), 6.58 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.75 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 171.0, 167.7, 151.8, 142.1, 136.5, 134.3, 131.6, 128.6, 128.5, 126.8, 126.4, 110.5, 109.6, 72.6, 69.3, 63.4, 52.5, 52.4, 50.8.

EM (ES $^{+}$): 449.17 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES $^{+}$): Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, 449.1707; encontrada, 449.1701.

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Benzamido-3-(2-naftil)-5-fenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*-66u**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (118.3 mg, 0.67 mmol) y la azalactona **56u** (100.0 mg, 0.33 mmol), en presencia de AgOAc (2.8 mg, $17.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (21.7 mg, $18.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.3 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-7:3), a una mezcla 87:13 de aductos *trans*:*cis*-**66u** (133.5 mg, 79%, sólido amarillo pálido).

P.f.: $75\text{--}78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+94.5$ ($c = 0.3$, CHCl_3), $>99\%$ *ee*.

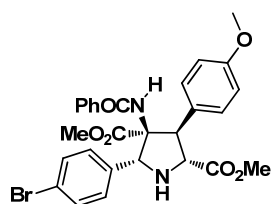
HPLC: Daicel Chiralpak AD, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254\text{ nm}$), t_{R} : 31.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**66u** y 54.5 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**66u**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.54 – 7.35 (m, 9H), 7.32 – 7.15 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 171.9, 167.7, 137.3, 135.3, 134.5, 133.2, 132.6, 131.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 126.5, 126.4, 126.0, 125.9, 73.7, 69.2, 65.1, 57.6, 52.5, 52.5.

EM (ES+): 509.21 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$, 509.2070; encontrada, 509.2089.

(2R, 3S, 4S, 5R)-4-Benzamido-3-(4-metoxifenil)-5-(4-bromofenil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*trans*-67bb)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52b** (183.4 mg, 0.72 mmol) y la azalactona **56b** (100.0 mg, 0.36 mmol), en presencia de AgOAc (3.0 mg, $18.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (23.2 mg, $20.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (3.6 mL) a -10°C durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), al compuesto *trans*-**67bb** (116.7 mg, 57%, sólido blanco).

P.f.: $98-100^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: $+60.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3), 92% *ee*.

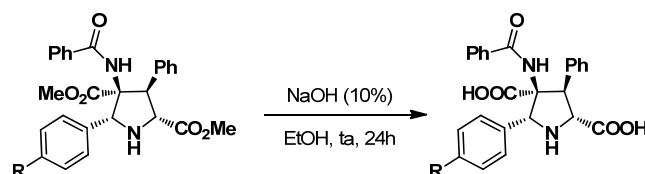
HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 20.3 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*trans*-**67bb** y 23.3 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*trans*-**67bb**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

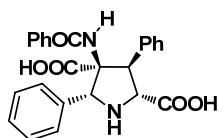
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 171.9, 167.6, 158.8, 137.0, 134.6, 131.6, 131.5, 129.9, 128.7, 128.5, 128.2, 126.6, 122.0, 113.7, 73.7, 67.7, 64.4, 57.1, 55.2, 52.6, 52.5.

EM (ES+): 493.15 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$, 493.1524; encontrada, 493.1516.

5.2.4. Procedimiento general para la hidrólisis de los ésteres metílicos^{230e}



Ácido (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-benzamido-3,5-difenilpirrolidina-2,4 dicarboxílico (*trans*-68a)



Sobre una disolución del aducto **64a** (20.0 mg, $43.6 \cdot 10^{-3}$ mmol) en etanol (0.3 mL) se adiciona una solución acuosa de NaOH (10%, 0.3 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se adiciona sobre una solución acuosa de HCl (10%, 0.3 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 2 mL) y la combinación de las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando el compuesto **68a** como un sólido blanco (15.9 mg, 85%).

P.f.: 240-243 °C.

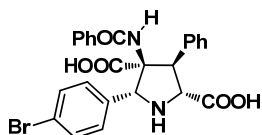
$[\alpha]_D^{20}$: +10.9 ($c = 0.1$, H_2O -Acetone 1:1)

^1H -RMN (500 MHz, D_2O) δ 7.55 – 7.20 (m, 15H), 5.96 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (125 MHz, D_2O): δ 173.8, 172.4, 170.2, 136.0, 133.6, 132.1, 130.8, 129.5, 129.4, 129.0, 128.5, 128.2, 127.8, 126.6, 126.4, 71.9, 64.3, 63.2, 55.2.

EM (ES+): 431.16 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). EMAR (ES+): Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$, 431.1601; encontrada, 431.1599.

Ácido (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-benzamido-3-fenil-5-(4-bromofenil)pirrolidina-2,4 dicarboxílico (*trans*-68b)



Siguiendo el procedimiento general de desprotección, la reacción del aducto **64b** (80 mg, 0.15 mmol) con NaOH (10%, 0.9 mL) en etanol (0.9 mL) a temperatura ambiente durante 24 h, conduce tras el procedimiento de aislamiento

230. e) F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, D. Nava *Tetrahedron* **2001**, 57, 6429.

al compuesto *trans*-**68b** (61 mg, 80%, sólido blanco).

P.f.: 195-200 °C (descomposición)

[α]_D²⁰: +72.6 (*c* = 0.2, MeOH)

¹H-RMN (300 MHz, , metanol-d₄) δ 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.15 (m, 10H), 5.79 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H).

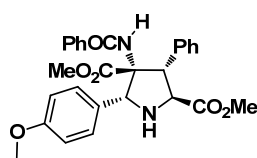
¹³C-RMN (75 MHz, metanol-d₄) δ 172.6, 170.6, 170.4, 137.0, 135.3, 133.1, 132.9, 132.3, 130.6, 130.3, 129.4, 129.3, 128.9, 128.0, 124.7, 73.1, 66.2, 65.0, 55.8.

EM (ES+): 509.07 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₅H₂₂N₂O₅Br, 509.0706; encontrada, 509.0719.

5.2.5. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y alquiliden-azalactonas. Formación del aducto 2,5-*trans*²⁹⁰



(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*'-64f')



Sobre una disolución de (*R*)-Segphos (**L29**) (13.5 mg, 0.022 mmol), AgOAc (3.3 mg, 0.02 mmol) y (*Z*)-4-benciliden-2-fenil-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona (**56a**) (50.0 mg, 0.20 mmol), en THF (1.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -10 °C, se adiciona sucesivamente Et₃N (5.6 μ L, 0.040 mmol) y una disolución de la α -iminoéster **52f** (83.1 mg, 0.40 mmol) en THF (1.0 mL). La mezcla se agita a -10 °C durante 12 horas y se adiciona HCl 3N en MeOH (1.4 mL) y diclorometano (5.0 mL) y se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 5 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 5 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo

290. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Segphos como ligando.

obtenido fue purificado por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2) proporcionando el compuesto *trans*'-64f' (49.5 mg, 51%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +7.2 (*c* = 2.5, CHCl₃), 99% *ee*

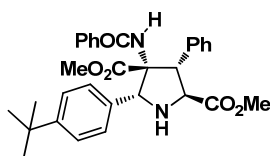
HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-*n*hexano 30-70, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 15.7 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*'-64f' y 40.6 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*'-64f'.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (dd, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 4H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.96 (dd, *J* = 11.9, 8.1 Hz, 4H), 6.01 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 172.7, 166.0, 159.8, 139.2, 134.1, 131.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.2, 128.0, 127.0, 126.3, 114.1, 69.8, 68.1, 64.8, 55.3, 55.2, 52.8, 52.5.

EM (ES+): 489.20 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₈H₂₉N₂O₆, 489.2020; encontrada, 489.2018.

(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Benzamido-3-fenil-5-(4-*terc*-butilfenil)-pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*'-64e')



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52e** (93.6 mg, 0.40 mmol) y la azalactona **56a** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (3.3 mg, 0.02 mmol) y (*R*)-Segphos (**L29**) (13.5 mg, 0.022 mmol) en THF (2.0 mL) a -10 °C durante 5 minutos conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al compuesto *trans*'-64e' (72.0 mg, 35%, sólido blanco)

P.f.: 153.7-156.2 °C

$[\alpha]_D^{20}$: +6.4 (*c* = 2.0, CHCl₃), 55% *ee*

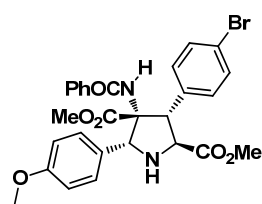
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 11.7 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*'-64e' y 13.8 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*'-64e'.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50 – 7.34 (m, 6H), 7.24 – 7.01 (m, 6H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 172.9, 165.8, 151.8, 139.5, 134.3, 134.0, 131.1, 129.4, 128.1, 127.9, 127.0, 126.3, 125.7, 69.5, 68.1, 65.2, 55.0, 52.9, 52.5, 34.6, 31.3, 24.6.

EM (ES+): 514.25 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$, 515.2540; encontrada, 515.2540.

(2S, 3R, 4R, 5S)-4-Benzamido-3-(4-bromofenil)-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*trans'*-66fm')



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52f** (63.1 mg, 0.30 mmol) y la azalactona **56m** (50.0 mg, 0.15 mmol), en presencia de AgOAc (2.5 mg, 0.01 mmol) y (*R*)-Segphos (**L29**) (10.2 mg, 0.02 mmol) en THF (1.5 mL) a -10°C durante 10 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 8:2), al compuesto *trans'*-66fm' (42.0 mg, 49%, sólido blanco)

P.f.: 50-52 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2.5 ($c=3.1$, CHCl_3), 29% *ee*

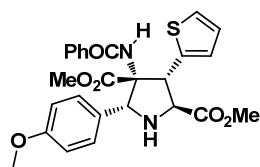
HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 19.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans'*-66fm' y 21.2 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans'*-66fm'.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (dd, $J = 12.1, 8.5$ Hz, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 172.5, 166.2, 160.0, 138.6, 133.8, 131.4, 131.2, 130.9, 129.3, 128.6, 128.4, 126.3, 121.0, 114.3, 69.5, 68.0, 64.8, 55.4, 54.5, 52.9, 52.6.

EM (ES+): 567.10 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br}$, 567.1125; encontrada, 567.1120.

(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Benzamido-3-(2-tienil)-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*'-66fs')



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52f** (81.2 mg, 0.39 mmol) y la azalactona **56s** (50.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de AgOAc (3.3 mg, 0.02 mmol) y (*R*)-Segphos (**L29**) (13.1 mg, 0.021 mmol) en THF (2.0 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 8:2), al compuesto *trans*'-66fs' (22.7 mg, 23%, sólido blanco)

P.f.: 176.6-180.1 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 12.7 ($c=1.6$, CHCl_3), 45% *ee*

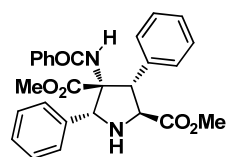
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{-PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254\text{ nm}$), t_{R} : 17.2 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*trans*'-66fs' y 22.8 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*trans*'-66fs'.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 6.96 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 3H), 6.72 (dd, $J = 5.1, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 172.8, 166.4, 159.9, 142.3, 133.9, 131.2, 129.6, 128.7, 128.6, 128.3, 126.4, 126.0, 124.9, 114.2, 69.2, 67.1, 65.9, 55.3, 53.0, 52.5, 50.9.

EM (ES+): 495.15 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 495.1584; encontrada, 495.1572.

(2*S, 3*R**, 4*R**, 5*S**)-4-Benzamido-3,5-difenilpirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*'-64a')**



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Tol-Binap como ligando], la reacción entre el α -iminoéster **52a** (22.7 mg, 0.13 mmol) y la azalactona **56a** (20.0 mg, 0.08 mmol), en presencia de AgOAc (1.4 mg, $8.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-Tol-Binap (**L63**) (6.0 mg, $9.0 \cdot 10^{-3}$ mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), al compuesto *trans*'-64a' (20.0 mg, 55%, sólido blanco)

P.f.: 143-146 °C

[α]_D²⁰: +3.7 (*c* = 0.095, CHCl₃), 0% *ee*

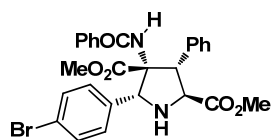
HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*_R: 33.8 min (2*S**, 3*R**, 4*R**, 5*S**)-*trans*'-64a' y 52.3 min (2*R**, 3*S**, 4*S**, 5*R**)-*trans*'-64a'.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.20 (m, 4H), 7.18 – 7.01 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (sa, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 172.6, 166.0, 139.1, 137.1, 134.1, 131.1, 129.4, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.1, 126.3, 69.9, 68.5, 65.0, 55.3, 52.8, 52.5.

EM (ES+): 459.1915 ([*M*+*H*], 90). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₇H₂₇N₂O₅, 459.1914; encontrada, 459.1915.

(2*S, 3*R**, 4*R**, 5*S**)-4-benzamido-3-fenil-5-(4-bromofenil)pirrolidina-2,4 dicarboxilato de metilo (*trans*'-64b')**



Siguiendo el procedimiento general [utilizando (*R*)-Tol-Binap como ligando], la reacción entre el α -iminoéster **52b** (205.5 mg, 0.80 mmol) y la azalactona **56a** (100.0 mg, 0.40 mmol), en presencia de AgOAc (6.7 mg, 40.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) y (*R*)-Tol-Binap (**L63**) (30.0 mg, 44.00 $\cdot 10^{-3}$ mmol) en THF (4.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 9:1-8:2), al compuesto *trans*'-64b' (84.4 mg, 39%, sólido blanco)

P.f.: 225-227 °C.

[α]_D²⁰: -1.1 (*c* = 0.14, CHCl₃), 0% *ee*

HPLC: Daicel Chiralpak AD, etanol-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 5.3 min (2*S**, 3*R**, 4*R**, 5*R**)-*trans*'-64b' y 6.8 min (2*R**, 3*S**, 4*S**, 5*S**)-*trans*'-64b'.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (sa, 1H).

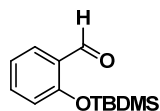
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.6, 172.2, 166.1, 138.4, 136.2, 133.9, 131.6, 131.3, 129.9, 129.2, 128.3, 128.3, 127.4, 126.3, 122.4, 69.9, 67.8, 64.5, 55.5, 52.9, 52.6.

EM (ES+): 537.1 ([M+H], 90). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₇H₂₆N₂O₅Br, 537.1019; encontrada, 537.1018.

5.3 1,3-DIENOS ACTIVADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA

5.3.1. Síntesis de los α -iminoésteres^{36, 40f, 172, 295}

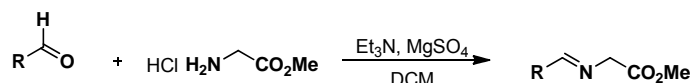
2-(*tert*-Butildimetilsililo)benzaldehído (**69**)²⁶⁵



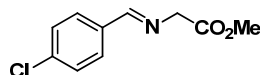
Sobre una disolución de salicilaldehído (0.87 mL, 1.0 g, 8.19 mmol) e imidazol (464.6 mg, 6.83 mmol) en diclorometano (5.0 mL) a 0 °C se adiciona una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsilano (2.6 g, 17.07 mmol) en diclorometano (5.0 mL) a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas y se adiciona H₂O (5.0 mL). La fase orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc, 3:1), obteniéndose **68** (1.1 g, 69 %, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.46 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

Procedimiento general A.



(*E*)-*N*-[(4-Clorofenil)metilen]glicinato de metilo (**52u**)



Sobre una suspensión del clorohidrato de glicinato de metilo (3.0 g, 24.32 mmol), MgSO₄ (2.4 g, 20.27 mmol) en diclorometano (21 mL) se adiciona Et₃N (3.4 mL, 24.32 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade *p*-clorobenzaldehído (2.3 g, 16.21 mmol). La reacción se agita durante 12 h, se filtra sobre Celita[®] y se lava con H₂O (2 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad a presión

36. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.

40. f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

172. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.

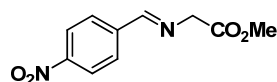
295. Para la síntesis y caracterización de los α -iminoésteres **52a-t** y **54a** ver apartado 5.2.1 del presente capítulo.

265. a) C. -F. Lin, W. -D. Lu, I-W. Wang, M. -J. Wu, *Synlett.* **2003**, *13*, 2057. b) X. -G. Song, S. -F. Zhu, X. -L. Xie, Q. -L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2555.

reducida, obteniéndose el iminoéster **52a** como un aceite incoloro (3.3 g, 96%) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H).

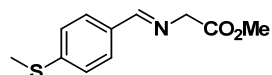
(*E*)-*N*-[(4-Nitrofenil)metilen]glicinato de metilo (52v**)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52v** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (3.0 g, 24.32 mmol) y *p*-nitrobenzaldehído (2.4 g, 16.21 mmol) (1.73 g, 48%, aceite amarillento)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

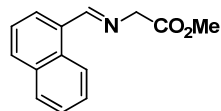
(*E*)-*N*-[(4-(Tiometil)fenil)metilen]glicinato de metilo (52w**)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52w** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.2 g, 9.85 mmol) y *p*-(tiometil)benzaldehído (0.87 mL, 1.0 g, 6.57 mmol) (1.30 g, 89%, sólido amarillo)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

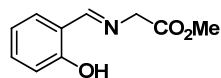
(*E*)-*N*-[1-Naftil)metilen]glicinato de metilo (52x**)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52x** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (3.6 g, 28.8 mmol) y 1-naftaldehído (2.61 mL, 3.0 g, 19.2 mmol) (4.1 g, 94%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

(*E*)-*N*-[2-Hidroxifenil)metilen]glicinato de metilo (52aa**)**

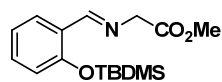


Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52aa** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.2 g,

9.85 mmol) y salicilaldehído (0.70 mL, 0.80 g, 6.57 mmol) (0.89 g, 70%, aceite incoloro)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (s, *J* = 17.7 Hz, 3H).

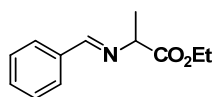
(*E*)-*N*-[2-(*tert*-Butildimetilsilil)oxifenil]metilen]glicinato de metilo (52ab)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **52ab** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (0.4 g, 3.2 mmol) y salicilaldehído (0.5 g, 2.1 mmol) (0.6 g, 84%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

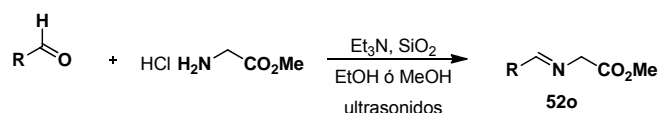
(*E*)-*N*-Bencilidenalaninato de etilo (54b)



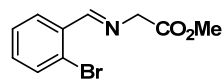
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **54b** se obtiene a partir del clorohidrato de alaninato de etilo (1.1 g, 7.1 mmol) y benzaldehído (0.48 mL, 0.5 g, 4.7 mmol) (0.66 g, 68%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 7.36 – 7.11 (m, 2H), 4.15 – 3.88 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Procedimiento general B.



(*E*)-*N*-[(2-Bromofenil)metilen]glicinato de metilo (52y)



Sobre una suspensión del clorohidrato de glicinato de metilo (1.0 g, 8.11 mmol) y SiO₂ (378 mg) en metanol (10 mL) se adiciona Et₃N (1.1 mL, 8.1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adiciona 2-bromobenzaldehído (0.63 mL, 1.0 g, 5.4 mmol) en metanol (4 mL) y se sonica a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (10 mL) y se filtra.

La solución resultante se lava con agua (2 x 10 mL) y brine (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el iminoéster **52y** como un sólido blanco (1.0 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

(E)-N-[(2(6-Bromobenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)metilen]glicinato de metilo (52z)



Siguiendo el procedimiento general B, la imina **52z** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.6 g, 13.1 mmol) y 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (2.0 g, 8.7 mmol) (1.26 g, 88%, sólido amarillo).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

5.3.2. Síntesis de 1,3-dienos activados

Fenil metil sulfona²⁹⁶

PhSO₂Me En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante, embudo de adición y termómetro, se prepara una disolución de tioanisol (30 mL, 0.25 mol) en AcOH glacial (125 mL). Esta disolución se enfria a 0 °C y se adiciona lentamente H_2O_2 al 30% (92 mL). A continuación, se calienta a reflujo durante 4h, se deja alcanzar temperatura ambiente y se elimina el AcOH a presión reducida. El residuo se diluye en diclorometano (30 mL) y se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO_3 . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene la fenil metil sulfona (37.2 g, 95%, sólido blanco).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.62 (dt, $J = 27.1, 7.6$ Hz, 3H), 3.06 (s, 3H).

(Fenilsulfonil)metil fosfonato de dietilo (71)^{267e}

PhO₂S-CH₂-P(O)(OEt)₂ Sobre una disolución de fenil metil sulfona (2.5 g, 16.00 mmol) en THF (38 mL) a -78 °C se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (7 mL, 17.60 mmol). La disolución resultante se agita durante 30 minutos a 0 °C, tras lo cual se lleva la mezcla nuevamente a -78 °C y se adiciona el

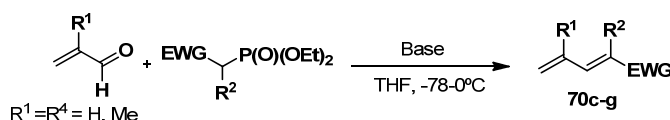
296. D. N. Jones, M. J. Green, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 532.

267. e) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511.

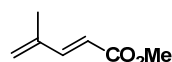
clorofosfato de dietilo (1.30 mL, 8.00 mmol). La temperatura de la mezcla se deja aumentar lentamente hasta temperatura ambiente, y tras 2 h de reacción se añade una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc, 3:1-1:1) dando lugar al compuesto **71** como un aceite incoloro (1.21 g, 52%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 – 7.42 (m, 3H), 4.24 – 3.97 (m, 4H), 3.72 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

Procedimiento general A. ^{267e,i,m, 264}



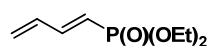
(E)-4-Metilpenta-2,4-dienoato de metilo (70c)



Sobre una suspensión de NaH (359.5 mg, 14.98 mmol) en THF (11.4 mL) bajo atmósfera inerte a 0 °C, se adiciona fosfonoacetato de trimetilo (2.6 g, 14.27 mmol). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y se adiciona una disolución de metacroleína (1.5 mL, 1.0 g, 24.27 mmol) en THF (18.0 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se añade una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), obteniéndose **70c** como un aceite incoloro (0.92 g, 51%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.69 (s, J = 6.7 Hz, 3H), 1.82 (s, 3H).

(E)-Buta-1,3-dienilfosfonato de dietilo (70d)

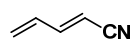


Siguiendo el procedimiento general A [empleando NaH como base a -78 °C], el dieno **70h** se obtiene a partir de acroleína (0.3 mL, 214.1 mg, 3.82 mmol), metilendifosfonato de tetraetilo (0.9 mL, 1.0 g, 3.47 mmol) y NaH (153 mg, 3.82 mmol) en THF (20 mL) (343.2 mg, 52%, aceite incoloro).

267. e) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511. i) K. N. Clary, T. G. Back, *Synlett*, **2007**, 19, 2995. m) R. C. Dhakal, R. K. Dieter, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1362.
264. L. C. Blumberg, B. Costa, R. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 872.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (ddd, *J* = 20.8, 16.9, 10.6 Hz, 1H), 6.38 (ddd, *J* = 16.9, 12.8, 5.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.62 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

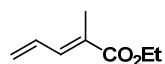
(E)-Penta-2,4-dienoato de nitrilo (70e)



Seguendo el procedimiento general A [empleando KO^tBu (1 M en THF) como base a -78 °C], el dieno **70e** se obtiene a partir de acroleína (0.6 mL, 648.0 mg, 11.56 mmol), cianofosfonoacetato de dietilo (1.8 mL, 1.86 g, 10.50 mmol) y KO^tBu (11.56 mL, 11.56 mmol) en THF (55 mL) (83.1 mg, 10%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (dd, *J* = 15.8, 11.1 Hz, 1H), 6.39 (dt, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 21.6, 13.2 Hz, 2H), 5.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

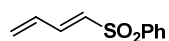
(E)-2-Metilpenta-2,4-dienoato de etilo (70f)



Seguendo el procedimiento general A [empleando *n*BuLi (2.5 M en hexano) como base a -78 °C], el dieno **70f** se obtiene a partir de acroleína (0.6 mL, 518.0 mg, 9.24 mmol), fosfonoacetato de trimetilo (2.0 g, 8.40 mmol) y *n*BuLi (5.0 mL, 12.60 mmol) en THF (84 mL) (270.8 mg, 23%, aceite incoloro).

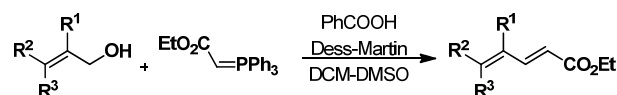
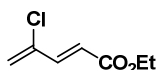
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.65 (dt, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(E)-1-Fenilsulfonil-1,3-Butadieno (70g)



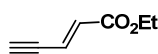
Seguendo el procedimiento general A [empleando *n*BuLi (2.5 M en hexano) como base a -78 °C], el dieno **70i** se obtiene a partir de acroleína (0.5 mL, 386.3 mg, 6.89 mmol), (fenilsulfonil)metil fosfonato de dietilo (1.8 g, 6.26 mmol) y *n*BuLi (2.8 mL, 6.89 mmol) en THF (20 mL) (644.5 mg, 53%, aceite incoloro).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 – 7.52 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 1H), 6.49 – 6.35 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H).

Procedimiento general B ^{267c,d}**(E)-4-Cloro-2,4-pentadienoato de etilo (70h)**

Sobre una disolución de 2-cloro-2-propen-1-ol (0.7 mL, 855.8 mg, 9.25 mmol), ácido benzoico (2.26 g, 18.50 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (4.9 g, 11.56 mmol) en una mezcla de diclorometano (62 mL) y DMSO (10 mL), en atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona en 4 porciones (etoxicarbonilmetilen)trifenil fosforano (6.44 g, 18.50 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción ha terminado (seguimiento realizado por TLC). El crudo de reacción se filtra sobre Celita® y se lava con diclorometano (3 x 5 mL). El residuo se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano: éter dietílico, 6:1) obteniéndose el dieno **70h** como un aceite incoloro (163.4 mg, 11%).

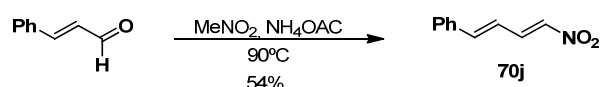
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(E)-2-Penten-4-inoato de etilo (70i)

Siguiendo el procedimiento general B [a temperatura ambiente], el dieno **70i** se obtiene a partir del alcohol propargílico (0.3 mL, 4.52 mmol), ácido benzoico (1.10 g, 9.04 mmol), el reactivo de Dess-Martin (2.3 g, 5.42 mmol) y (etoxicarbonilmetilen)trifenil fosforano (3.31 g, 9.04 mmol) en una mezcla de diclorometano (34 mL) y DMSO (6 mL) (179.5 mg, 32%, aceite incoloro).

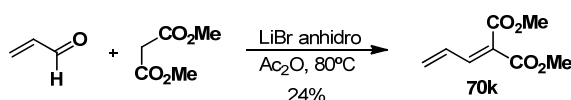
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (dd, *J* = 16.0, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.33 (s, *J* = 0.6 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

267. c) A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9376. d) X. Wei, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3815.

Procedimiento general C. Reacción de Henry.^{267a,b,g}**(1E,3E)-1-Fenil-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il (70j)**

En un tubo sellado se prepara una disolución de benzaldehído (0.4 mL, 3.0 mmol), acetato amónico (46.25 mg, 0.6 mmol) y nitrometano (9 mL). La mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 12 h. El residuo resultante se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:EtOAc, 20:1) obteniéndose el dieno **70j** como un sólido amarillo (283 mg, 54%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 15.5, 11.5 Hz, 1H).

Procedimiento general D^{267h}**2-Alilidenmalonato de metilo (70k)**

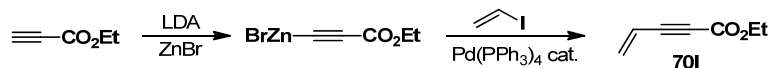
En un matraz de dos bocas, provisto de refrigerante, se prepara una disolución de LiBr anhidro (173.7 mg, 2.0 mmol), malonato de metilo (1.32 g, 10.0 mmol) y anhídrido acético (1.8 mL, 2.0 g, 20.0 mmol) en atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, se adiciona acroleína (2.0 mL, 1.68 g, 30.0 mmol) y se agita a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se adiciona una disolución saturada de Na₂CO₃ y se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con brine, se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:EtOAc, 85:15) obteniéndose el dieno **70k** como un aceite incoloro (81.7 mg, 24%).

267. a) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 873. b) A. J. Bloom, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 2737. g) C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15028.

267. h) M. Sylla, D. Joseph, E. Chevallier, C. Camara, F. Dumas, *Synthesis*, **2006**, 6, 1045.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.61 (ddd, *J* = 16.8, 11.5, 10.0 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.65 (s, 3H).

Procedimiento general E.^{267f,k}



4-Penten-2-inoato de etilo (70I)

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$ En un matraz de dos bocas se prepara una disolución de diisopropilamina (2.8 mL, 20 mmol) en THF (15 mL), y se adiciona durante 30 minutos a 0 °C *n*-BuLi (2.5 M en hexano) (8.0 mL, 20 mmol) sin dejar que la temperatura aumente. La mezcla de reacción se enfría a -78 °C y se adiciona una disolución de propiolato de etilo (2.1 mL, 20 mmol) en THF (5 mL) y se agita a esta temperatura durante 1h. Al mismo tiempo se prepara una disolución de ZnBr₂ (4.75 g, 21.1 mmol) en THF (15 mL), se adiciona sobre la primera mezcla de reacción a -78 °C y se agita durante 1 h a dicha temperatura, a continuación se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 8 h. En este tiempo de reacción el color de la disolución cambia de amarillo a marrón oscuro. Esta disolución de concentración aproximada 0.25M se utiliza directamente en la reacción siguiente de acoplamiento cruzado.²⁹⁷

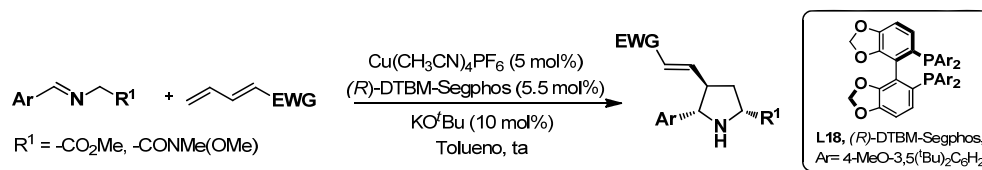
Sobre una suspensión del organozíncico anterior (9.2 mL, 2.3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (79.7 mg, 0.069 mmol) en THF (3 mL), en atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona yoduro de vinilo (0.2 mL, 424.9 mg, 2.76 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16h. A continuación, se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl (9 mL) se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con disoluciones saturadas de NaHCO₃ y NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:EtOAc 85:15) obteniéndose el dieno **70I** como un aceite incoloro (91.4 mg, 32%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.86 (s, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 4.23 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

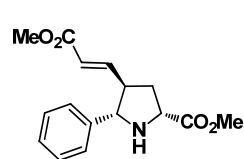
267. f) E. -i. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasi, D. Babinski, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1597. k) M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, 4, 642.

297. La disolución del organozíncico se puede almacenar en la nevera durante varios días.

5.3.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y 1,3-dienos (Serie *exo*)²⁹⁴



(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72a)



Sobre una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10^{-3} mmol) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, 10.10^{-3} mmol) en tolueno (0.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) en tolueno (1.5 mL), KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μL , 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 h, se diluye con diclorometano y se lava con una disolución de hidróxido amónico (28-32 %) (3 x 5 mL) y brine (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1) proporcionando el compuesto *exo*-72a (43.9 mg, 84%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +39.6 ($c = 3.9$, CHCl_3), 98% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $i\text{-PrOH} - n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 20.9 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-72a y 22.9 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-72a.

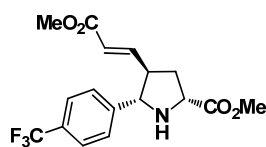
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 6.76 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.70 (dt, $J = 17.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J = 13.0, 7.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.23 – 2.08 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.4, 166.6, 147.4, 140.6, 128.6, 127.9, 127.2, 122.2, 68.8, 58.8, 52.3, 51.5, 49.7, 36.6.

294. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-DTBM-Segphos.

EM (EI+): 289.13 ([M+H], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₆H₁₉NO₄, 289.1314; encontrada, 289.1322.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72c)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52c** (63.7 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 7:3), al compuesto *exo*-**72c** (60.7 mg, 85%, aceite amarillento).

[α]_D²⁰: +43.5 (*c* = 0.58, CHCl₃), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH – *n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*_R: 20.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72c** y 25.2 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72c**.

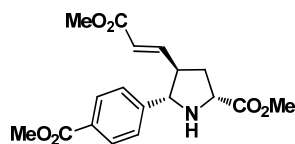
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 15.7, 0.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.76 (dt, *J* = 17.3, 8.7 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 13.1, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 166.4, 146.6, 145.1, 130.6, 130.0 (d, *J*_{C-F} = 32.4 Hz), 127.5, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.1 (d, *J*_{C-F} = 272.0 Hz), 122.7, 68.1, 58.7, 52.3, 51.5, 50.0, 36.4, 29.6.

¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -62.5.

EM (EI+): 357.12 ([M+H], 20). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₇H₁₈NO₄F₃, 357.1188; encontrada, 357.1187.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-(metoxycarbonil)fenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52d** (61.1 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y

KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 7:3), al compuesto *exo*-**72d** (58.3 mg, 84%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +69.9 (*c* = 0.14, CHCl₃), 96% *ee*.

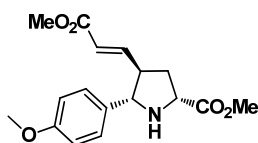
HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*PrOH –*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 49.8 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72d** y 53.7 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72d**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.03 (sa, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (dt, *J* = 17.5, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (bs, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 166.8, 166.4, 146.8, 146.7, 146.1, 146.1, 129.9, 129.7, 127.2, 122.6, 68.3, 58.7, 52.4, 52.0, 51.5, 50.0, 36.4.

EM (EI+): 347.14 ([M+H], 30). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₈H₂₁NO₆, 347.1369; encontrada, 347.1358.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72f**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52f** (53.9 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 10 h conduce,

tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72f** (49.9 mg, 84%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +68.7 (*c* = 0.26, CHCl₃), >99% *ee*.

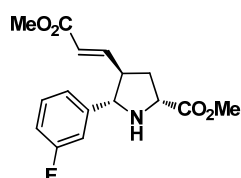
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH –*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 230 nm), *t*_R: 17.1 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72f** y 25.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72f**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (sa, 1H), 2.72 (dt, *J* = 17.7, 8.7 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.8, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.4, 166.5, 159.3, 147.4, 132.3, 128.4, 122.2, 114.0, 68.3, 58.7, 55.2, 52.4, 51.5, 49.5, 36.6.

EM (EI+): 319.14 ([M+H], 20). **HRMS** (EI+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, 319.1420; encontrada, 319.1425.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52h** (50.7 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μL , 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto **exo-72h** (38.1 mg, 62%, aceite amarillento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +51.9 ($c = 0.31$, CHCl_3), 99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 12.1 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**exo-72h** y 14.0 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**exo-72h**.

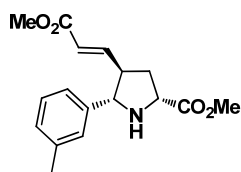
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.98 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 15.7, 8.3$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (bs, 1H), 2.78 (dt, $J = 17.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 12.8, 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 13.1, 10.1$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.9, 166.4, 163.0 (d, $J = 246.2$ Hz), 146.6, 143.1 (d, $J = 7.0$ Hz), 130.1 (d, $J = 8.3$ Hz), 123.0, 123.0 (d, $J = 2.8$ Hz), 114.5 (dd, $J = 60.8, 21.5$ Hz), 68.0, 58.6, 52.5, 51.6, 49.6, 36.3.

^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -112.5.

EM (EI+): 307.12 ([M+H], 50). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}$, 307.1220; encontrada, 307.1209.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(3-tolil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72i)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52i** (49.7 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72i** (55.8 mg, 92%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +32.2 ($c = 0.09$, CHCl_3), 93% *ee*.

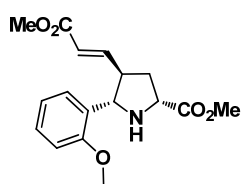
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 18.6 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72i** y 21.7 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72i**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 15.7$, 8.1 Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 9.3$, 3.3 Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.87 – 2.71 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.3, 166.6, 156.1, 147.4, 140.2, 138.3, 128.7, 128.6, 127.9, 124.3, 122.2, 68.8, 58.8, 52.4, 51.5, 49.4, 36.6, 21.5.

EM (EI+): 303.15 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 303.1471; encontrada, 303.1470.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72k)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52k** (53.9 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72k** (10.2 mg, 16 %, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: -2.0 ($c = 0.5$, CHCl_3), 98% *ee*.

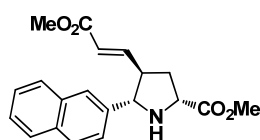
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t_R : 21.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72i** y 27.9 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72i**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 1H), 6.99 – 6.80 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 16.8, 8.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.09 (m, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 166.8, 157.4, 148.6, 128.7, 128.1, 127.9, 121.3, 120.9, 110.6, 63.2, 58.8, 55.6, 55.6, 55.3, 55.0, 52.3, 51.5, 51.1, 47.9, 36.4.

EM (ES⁺): 320.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₁₇H₂₂NO₅, 320.1492; encontrada, 320.1486.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-naftil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72l**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52l** (59.1 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^{*t*}Bu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 7:3), al compuesto *exo*-**72l** (67.2 mg, 99%, aceite amarillento).

[α]_D²⁰: +68.5 (c = 0.23, CHCl₃), 92% *ee*.

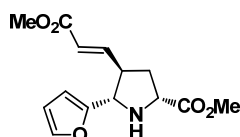
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 17.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72l** y 19.9 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72l**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 4H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.52 (sa, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 13.1, 10.0 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 166.5, 147.2, 137.8, 133.3, 133.2, 128.6, 128.0, 127.7, 126.5, 126.2, 126.0, 124.9, 122.4, 68.9, 58.8, 52.4, 51.5, 49.6, 36.6.

EM (EI+): 339.15 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₂₀H₂₁NO₄, 339.1471; encontrada, 339.1461.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-furil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72m)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52m** (43.5 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72m** (31.3 mg, 56%, aceite marrón).

[α]_D²⁰: +54.4 (c = 0.5, CHCl₃), >99% *ee*.

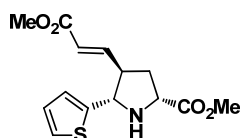
HPLC: Daicel Chiralpak IA, ⁱPrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*_R: 29.2 min (*2R,4R,5S*)-*exo*-**72m** y 36.5 min (*2S,4S,5R*)-*exo*-**72m**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.4, 166.5, 152.2, 146.7, 142.6, 122.7, 110.4, 107.8, 61.6, 58.7, 52.7, 51.6, 46.5, 36.1.

EM (EI+): 279.11 ([M+H], 8). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₄H₁₇NO₅, 279.1107; encontrada, 279.1096.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-tienil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72n)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52n** (47.6 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72n** (47.2 mg, 80%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +53.5 ($c = 0.50$, CHCl_3), 94% *ee*.

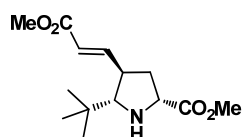
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $i\text{PrOH-}n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 27.8 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72n** y 33.1 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72n**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.45 (sa, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.20 (dt, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.7, 166.4, 146.9, 144.5, 126.7, 124.8, 124.6, 122.6, 63.8, 58.7, 52.3, 51.5, 50.1, 36.3.

EM (EI+): 295.09 ([M+H], 20). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, 295.0878; encontrada, 295.0889.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-5-*terc*-butil-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72r**)**



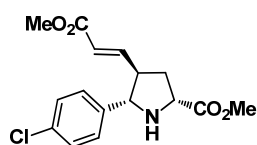
Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52r** (40.9 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μL , 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (n -hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72r** (11.3 mg, 21%, aceite incoloro).

HPLC: Daicel Chiralpak IC, $i\text{PrOH-}n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 20.1 min y 21.6 min. 32% *ee*.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (dd, $J = 15.6, 9.3$ Hz, 1H), 5.91 – 5.76 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 2H), 0.94 (s, $J = 9.6$ Hz, 9H).

EM (ES+): 270.17 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$, 270.1699; encontrada, 270.1707.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72u)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52u** (55.0 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72u** (49.9 mg, 77%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +68.7 ($c = 0.20$, CHCl_3), >99% *ee*.

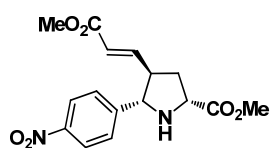
HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 18.9 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72u** y 22.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72u**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (dd, $J = 18.5$, 8.4 Hz, 4H), 6.78 (dd, $J = 15.7$, 8.3 Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 9.4$, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.72 (dt, $J = 17.9$, 8.8 Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 12.8$, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 13.0$, 10.0 Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.2, 166.4, 146.7, 139.1, 133.6, 128.8, 128.6, 122.6, 68.0, 58.6, 52.4, 51.5, 49.8, 36.4.

EM (EI+): 323.1 ([$\text{M}+\text{H}$], 4). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl}$, 323.0924; encontrada, 323.0923.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-nitrofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72v)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52v** (57.8 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72v** (49.9 mg, 77%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: + 57.6 ($c = 0.85$, CHCl_3), >99% *ee*.

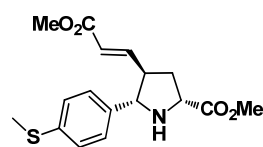
HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t_R : 33.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72v** y 44.15 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72v**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 15.6, 8.5 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.12 (sa, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 21.1, 11.0 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0, 166.3, 148.8, 147.6, 146.1, 128.0, 123.8, 123.1, 68.3, 67.7, 58.6, 52.4, 51.7, 36.5.

EM (EI+): 334.1 ([M+H], 5). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₆H₁₈N₂O₆, 334.1165; encontrada, 334.1150.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-(metiltio)fenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72w**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52w** (58.0 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^{*t*}Bu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 13 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**72w** (56.3 mg, 84%, aceite amarillento).

[α]_D²⁰: +61.5 (c = 0.22, CHCl₃), >99% *ee*.

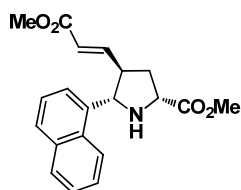
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 250 nm), t_R : 30.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72w** y 42.7 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72w**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (ddd, J = 12.9, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.3, 166.5, 147.2, 137.9, 137.5, 127.7, 126.8, 122.3, 68.4, 58.7, 52.4, 51.5, 49.7, 36.6, 29.7, 15.8.

EM (EI+): 311.12 ([M+H], 20). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₇H₂₁NO₄S, 331.1191; encontrada, 331.1187.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(1-naftil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72x)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52x** (59.1 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 7:3), al compuesto *exo*-**72x** (52.9 mg, 78%, aceite naranja).

$[\alpha]_D^{20}$: -5.1 ($c = 0.18$, CHCl_3), 96% *ee*.

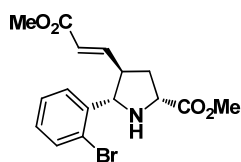
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 26.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72x** y 32.1 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72x**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 11.2$, 7.8 Hz, 2H), 7.50 (dt, $J = 14.9$, 6.5 Hz, 3H), 6.97 (dd, $J = 15.7$, 8.2 Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.83 (sa, 1H), 4.13 (sa, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.24 – 3.07 (m, 1H), 2.54 (sa, 1H), 2.47 – 2.20 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.2, 166.6, 147.8, 136.4, 133.9, 131.9, 128.8, 128.3, 126.2, 125.7, 125.5, 123.7, 123.6, 122.1, 63.9, 58.9, 52.4, 51.5, 47.7, 36.1.

EM (EI+): 339.15 ($[\text{M}+\text{H}]$, 5). **HRMS** (EI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 339.1471; encontrada, 339.1479.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-bromofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-72y)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52y** (133.2 mg, 0.52 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (44.9 mg, 46.5 μ L, 0.40 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (7.4 mg, $20 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (25.9 mg, $22 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (20 μ L, 0.02 mmol) en tolueno (4.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al compuesto *exo*-**72y** (102.3 mg, 98 %, sólido blanco).

P.f.: 90.6-92.4 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20}$: -1.3 ($c = 0.23$, CHCl_3), >99% *ee*.

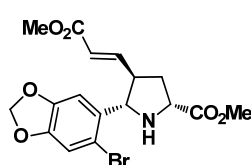
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $i\text{PrOH}$ - $n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 26.8 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72y** y 31.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72y**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.46 (sa, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.2, 166.6, 147.5, 140.7, 132.7, 129.0, 128.5, 127.9, 124.0, 121.9, 66.0, 58.6, 52.3, 51.5, 49.5, 35.4.

EM (EI+): 367.04 ([$\text{M}+\text{H}$], 20). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Br}$, 367.0419; encontrada, 367.0421.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)- 5-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-72z**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52z** (273.1 mg, 0.91 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (78.5 mg, 81.4 μL , 0.70 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (13.0 mg, 35.10^{-3} mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (45.4 mg, 38.10^{-3} mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (35 μL , 0.03 mmol) en tolueno (7.0 mL) a temperatura ambiente durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna ($n\text{-hexano}$ - EtOAc 10:1), al compuesto *exo*-**72z** (262.2 mg, 91%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +38.1 ($c = 0.10$, CHCl_3), >99% *ee*.

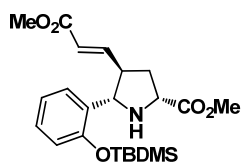
HPLC: Daicel Chiralpak IC, $i\text{PrOH}$ - $n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 24.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72z** y 31.9 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72z**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.9, 166.5, 147.9, 147.8, 146.9, 133.2, 122.1, 114.4, 112.5, 108.2, 101.8, 66.0, 58.4, 52.4, 51.6, 49.4, 35.4.

EM (EI+): 411.03 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para $C_{17}H_{18}NO_6Br$, 411.0317; encontrada, 411.0310.

(2R, 4R, 5S)- 5-(2-(*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-pirrolidina 2-carboxilato de metilo (*exo*-72ab)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52ab** (79.9 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1), al compuesto *exo*-72ab (28.5 mg, 34%, aceite incolora).

$[\alpha]_D^{20}$: -15.4 ($c = 0.08$, $CHCl_3$), 93% *ee*.

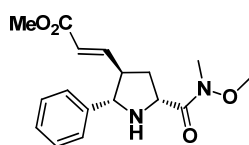
HPLC: Daicel Chiralpak IC, $iPrOH$ -*n*hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 21.7 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-72ab y 43.4 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-72ab.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.06 – 6.68 (m, 3H), 5.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.15 – 3.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 16.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3, 166.7, 153.8, 148.0, 130.7, 128.4, 127.7, 121.8, 121.7, 118.6, 61.4, 58.8, 52.5, 51.5, 49.2, 36.1, 26.0, 18.5, -3.9, -4.1.

EM (ES+): 420.22 ([M+H], 15). **EMAR** (ES+): Calculada para $C_{22}H_{34}NO_5Si$, 420.2200; encontrada, 420.2204.

(2R, 4R, 5S)-*N*-Metil-*N*-metoxi-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina 2-carboxamida (*exo*-74a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **8a** (54.1 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en

columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1-0:1), al compuesto *exo*-**74a** (34.8 mg, %, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +56.2 (*c* = 0.31, CHCl₃), >99% *ee*.

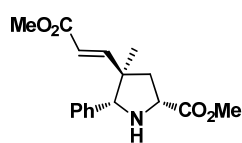
HPLC: Daicel Chiralpak AD, *i*PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 25.0 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**74a** y 39.7 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**74a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 3H), 6.79 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.39 – 3.18 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 166.4, 146.7, 138.6, 128.8, 128.2, 127.4, 122.5, 68.8, 61.3, 56.8, 51.4, 49.1, 37.0, 32.6.

EM (MALDI): 319.17 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (MALDI): Calculada para C₁₇H₂₃N₂O₄, 319.1652; encontrada, 319.1668.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-4-metil-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-**75c**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70c** (28.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^{*t*}Bu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**75c** (39.3 mg, 65%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +73 (*c* = 0.08, CHCl₃), 99% *ee*.

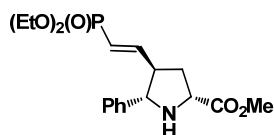
HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R*: 21.3 min (2*S*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75c** y 23.2 min (2*R*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75c**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 5H), 7.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.04 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 167.1, 154.6, 138.1, 128.1, 127.5, 127.15, 119.6, 70.8, 57.3, 52.3, 51.6, 47.7, 42.9, 19.5.

EM (EI+): 303.15 ([M+H], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $C_{17}H_{21}NO_4$, 303.1471; encontrada, 303.1480.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-2-(Dietoxifosforil)vinil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-75d)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70d** (38.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:1), al compuesto *exo*-**75d** (46.3 mg, 63%, aceite amarillento).

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-*n*hexano 40-60, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 20.1 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75d** y 24.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75d**. >99% *ee*.

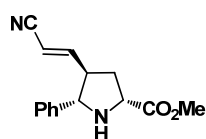
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 6.66 (ddd, J = 21.7, 17.1, 8.0 Hz, 1H), 5.58 – 5.41 (m, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 12.9, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.37 (bs, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3, 151.6 (d, J_{C-P} = 5.1 Hz), 140.5, 128.6, 127.9, 127.2, 120.2, 117.7, 68.8, 61.7 (dd, J_{C-P} = 5.2, 3.9 Hz), 58.7, 52.3, 51.9, 51.6, 36.3, 16.2 (dd, J_{C-P} = 6.2, 5.2 Hz).

^{31}P -RMN (122 MHz, $CDCl_3$) δ 17.51.

EM (EI+): 367.15 ([M+H], 5). **EMAR** (EI+): Calculada para $C_{18}H_{26}NO_5P$, 367.1549; encontrada, 367.1555.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-2-Cianovinil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-75e)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70e** (15.8 mg, 0.20 mmol), en presencia de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1), al compuesto *exo*-**75e** (32.3 mg, 63%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +27.0 ($c = 0.05$, CHCl_3), 93% *ee*.

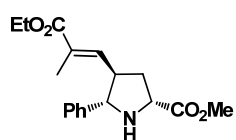
HPLC: Daicel Chiralpak IC, $i\text{PrOH}$ – $n\text{hexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 41.6 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75e** y 59.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75e**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 6.56 (dd, $J = 16.3$, 8.2 Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 9.5$, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 – 2.68 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 13.0$, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 153.1, 138.9, 129.0, 128.5, 127.2, 116.7, 101.7, 68.5, 58.5, 52.7, 50.6, 35.9.

EM (EI+): 256.12 ([$\text{M}+\text{H}$], 5). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 256.1252; encontrada, 256.1219.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Etoxi-2-metil-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-75f**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70f** (28.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (n -hexano-EtOAc 4:1), al compuesto *exo*-**75f** (39.4 mg, 62%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +47.5 ($c = 0.14$, CHCl_3), >99% *ee*.

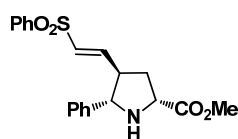
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH}$ – $n\text{hexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 250$ nm), t_R : 12.4 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75f** y 25.2 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75f**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.20 (ddd, $J = 10.6$, 10.0, 5.1 Hz, 4H), 6.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.86 (dt, $J = 19.3$, 9.7 Hz, 1H), 2.46 (bs, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.09 (dt, $J = 13.0$, 10.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 167.8, 141.0, 140.5, 130.0, 128.6, 127.7, 126.9, 69.3, 60.6, 59.1, 52.3, 47.0, 37.2, 14.2, 12.5.

EM (EI+): 317.16 ([$\text{M}+\text{H}$], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 317.1627; encontrada, 317.1620.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-((*E*)-2-(Fenilsulfonil)vinil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-75g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70g** (38.8 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1), al compuesto *exo*-**75g** (46.8 mg, 63%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: + 17.1 ($c = 3.7$, CHCl_3), 98% *ee*.

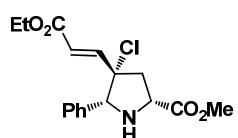
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH}$ -*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 24.4 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75g** y 29.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75g**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 10.5$, 4.3 Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 6.5$, 3.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.89 (dd, $J = 15.1$, 8.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.1$, 0.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.2$, 3.0 Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.86 – 2.68 (m, 1H), 2.51 (sa, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.9$, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.1, 145.1, 140.4, 140.0, 133.3, 131.9, 129.2, 128.7, 128.0, 127.5, 127.0, 68.8, 58.7, 52.4, 49.4, 36.1.

EM (EI+): 371.12 ($[\text{M}+\text{H}]$, 2). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$, 371.1191; encontrada, 371.1174.

(2*R*, 4*R*, 5*S*)-4-Cloro-4-((*E*)-etoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-75h)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70h** (29.3 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1), al compuesto *exo*-**75h** (40.5 mg, 60%, aceite naranja).

$[\alpha]_D^{20}$: + 7.9 ($c = 0.8$, CHCl_3), >99% *ee*.

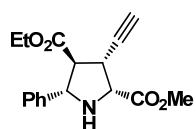
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 11.2 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**75h** y 17.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**75h**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 – 7.03 (m, 6H), 6.33 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (bs, 1H), 2.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 165.4, 145.6, 138.6, 128.4, 128.4, 128.3, 127.4, 121.9, 75.3, 60.5, 58.2, 52.5, 42.8, 14.1.

EM (EI+): 337.11 ([M+H], 2). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₇H₂₀NO₄, 337.1081; encontrada, 337.1095.

(2*R, 3*R**, 4*S**, 5*S**)- 3-Etinil-4-etoxicarbonil-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-**75i**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el enino **70i** (24.8 mg, 0.20 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^{*t*}Bu (1 M en THF) (10 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1), al compuesto *exo*-**75i** (31.9 mg, 53%, sólido amarillo).

P.f.: 73.5-75.7 °C

[α]_D²⁰: + 0 ($c = 0.15$, CHCl₃), 0% *ee*.

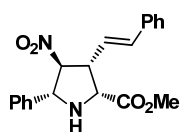
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 10.2 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**75i** y 15.5 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**75i**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5H), 4.70 (bs, 1H), 3.96 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.88 (bs, 1H), 2.27 (s, 1H), 0.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 171.1, 138.1, 128.3, 127.9, 127.0, 83.1, 77.3, 71.4, 66.6, 65.0, 60.8, 52.7, 38.0, 13.6.

EM (EI+): 301.13 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₇H₁₉NO₄, 301.1314; encontrada, 301.1327.

(2R, 3R, 4S, 5S)-4-Nitro-5-fenilpirrolidina-3-((E)-estiril)-2-carboxilato de metilo (exo-75j)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70j** (35.0 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 3:1), al compuesto **exo-75j** (52.8 mg, 75%, aceite amarillento).

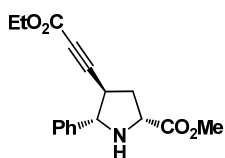
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 12.7 min (2*R*,4*S*,5*R*)-**exo-75j** y 23.1 min (2*S*,4*R*,5*S*)-**exo-75j**. >99% *ee*.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 5H), 6.59 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 15.7, 9.4$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 16.9, 8.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 137.9, 135.9, 135.3, 129.1, 129.0, 128.7, 128.3, 126.9, 126.5, 122.6, 95.0, 67.6, 63.1, 52.4, 45.8.

EM (ES⁺): 353.15 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$, 353.1495; encontrada, 353.1502.

(2R, 4R, 5S)-4-((E)-Etoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-75l)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el enino **70l** (24.8 mg, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (12.9 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL , 0.01 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1), al compuesto **exo-75l** (41.6 mg, 69%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: +124 ($c = 0.33$, CHCl_3), 98% *ee*.

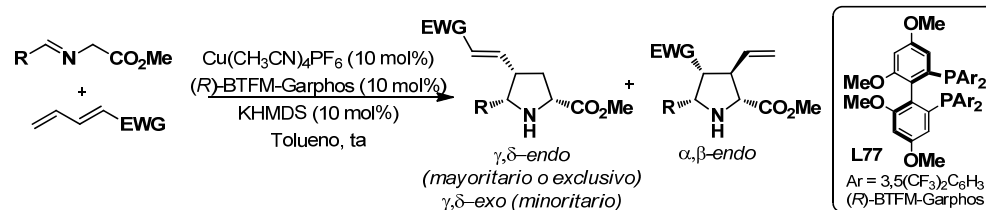
HPLC: Daicel Chiralpak OJ-H, $i\text{PrOH-nhexano}$ 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 19.2 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**exo-75l** y 26.0 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**exo-75l**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 4.29 – 4.12 (m, 3H), 4.07 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.60 – 2.32 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

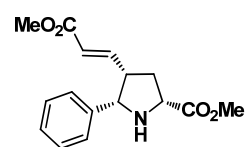
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 153.5, 139.7, 128.7, 128.2, 126.8, 87.4, 75.3, 68.8, 62.0, 58.8, 52.5, 37.9, 36.6, 14.0.

EM (EI+): 301.13 ([M+H], 3). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, 301.1314; encontrada, 301.1306.

5.3.4. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y 1,3-dienos (Serie *endo*)²⁹⁸



(2*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo*-72a)



Sobre una disolución de (*R*)-BTFM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, 11.10^{-3} mmol) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, 10.10^{-3} mmol) en tolueno (0.25 mL) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del α -iminoéster **52a** (23.0 mg, 0.13 mmol) en tolueno (0.75 mL), KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL , 0.01 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μL , 0.10 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 h, se diluye con diclorometano y se lava con una disolución de hidróxido amónico (28-32 %) (3 x 5 mL) y brine (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1) proporcionando el compuesto *endo*-72a (15.3 mg, 53%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: -16.2 ($c = 0.6$, CHCl_3), 96% *ee*.

298. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-BTFM-Garphos como ligando.

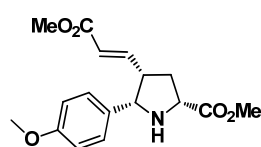
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 230 nm), t_R : 14.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72a** y 20.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.24 (m, 5H), 6.46 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.26 – 3.11 (m, 1H), 2.59 (sa, 1H), 2.39 (dt, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 166.3, 148.2, 140.0, 128.4, 127.4, 127.2, 121.5, 66.1, 59.2, 52.3, 51.3, 46.8, 34.9.

EM (EI+): 289.13 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₆H₁₉NO₄, 289.1314; encontrada, 289.1315.

(2*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo*-72f**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52f** (26.9 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μ L, 0.10 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-BTM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, 11.10⁻³ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), al compuesto *endo*-**72f** (24.6 mg, 77%, aceite amarillento).

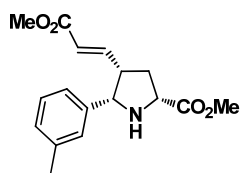
$[\alpha]_D^{20}$: -15.2 (c = 0.07, CHCl₃), 93% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t_R : 16.2 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72f** y 28.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72f**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (dd, J = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 14.8, 7.8 Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 166.2, 159.1, 147.1, 130.7, 128.3, 122.0, 114.0, 65.6, 59.0, 55.2, 52.7, 51.5, 51.4, 46.8, 34.7.

EM (EI+): 319.14 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₇H₂₁NO₅, 319.1420; encontrada, 319.1466.

(2R, 4S, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(3-tolil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (endo-72i)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52i** (24.9 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μ L, 0.10 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 18 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 8:1-7:3), al compuesto *endo*-**72i** (10.6 mg, 35%, aceite incoloro).

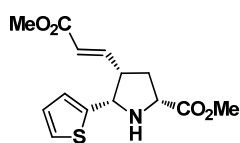
$[\alpha]_D^{20}$: - 17.4 ($c = 0.2$, CHCl_3), 94% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, i PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 17.4 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72i** y 20.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72i** y 23.1 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72i** y 49.1 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72i**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.28 – 3.13 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 166.0, 145.4, 137.6, 129.4, 128.9, 128.6, 127.9, 124.1, 122.1, 66.0, 58.9, 52.3, 51.6, 51.5, 46.5, 21.5.

EM (ES+): 304.1 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$, 304.1543; encontrada, 304.1553.

(2R, 4S, 5S)-4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(2-tienil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (endo-72n)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52n** (23.8 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μ L, 0.10 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 10 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), al compuesto *endo*-**72n** (19.5 mg, 66%, aceite naranja).

$[\alpha]_D^{20}$: +19.5 ($c = 0.35$, CHCl_3), 99% *ee*

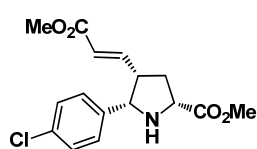
HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 18.4 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72n** y 27.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72n**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22 – 7.11 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 15.6$, 8.7 Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.26 – 3.08 (m, 1H), 2.56 (bs, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 1H), 2.18 – 1.98 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 166.3, 146.9, 144.1, 126.8, 125.0, 124.8, 122.2, 61.8, 59.1, 52.4, 51.5, 47.0, 34.4.

EM (EI+): 295.09 ([$\text{M}+\text{H}$], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, 295.0878; encontrada, 295.0865.

(2*R*, 4*S*, 5*S*)-4-((*E*)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo*-72u**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52u** (21.2 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μL , 0.10 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL , 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 10 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), a una mezcla 90:10 de aductos *endo*-**72u** y α,β -*endo*-**72u** (19.8 mg, 61%, aceite amarillento).

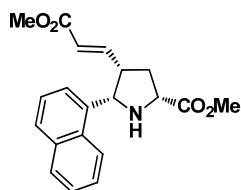
$[\alpha]_D^{20}$: -5.2 ($c = 0.14$, CHCl_3), 99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, etanol–*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 16.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72u** y 18.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72u**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34 – 7.12 (m, 4H), 6.40 (dd, $J = 15.7$, 9.1 Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 15.3$, 7.5 Hz, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 166.3, 147.8, 138.8, 133.1, 128.6, 128.5, 121.8, 65.3, 59.1, 52.4, 51.5, 46.7, 34.8.

EM (ES+): 324.10 ([$\text{M}+\text{H}$], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Cl}$, 324.0997; encontrada, 324.0992.

(2R, 4S, 5S)- 4-((E)-3-Metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-(1-naftil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (endo-72x)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52x** (29.5 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μ L, 0.1 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Garphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μ L, 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 5:1), a una mezcla 90:10 de los aductos *endo:exo*-**72x** (32.2 mg, 95%, aceite amarillento).

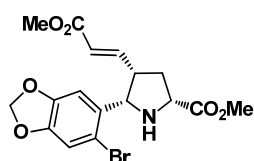
$[\alpha]_D^{20}$: -131 ($c = 0.16$, CHCl_3), >99% *ee* (*endo*-**72x**) y 63% *ee* (*exo*-**72x**).

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 50.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo*-**72x** y 55.2 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo*-**72x**; 62.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72x** y 98.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72x**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 6.44 (dd, $J = 15.6, 9.5$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.57 (dt, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 2H), 2.11 (ddd, $J = 13.2, 7.7, 5.4$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 166.2, 148.2, 134.8, 133.6, 130.8, 129.0, 127.9, 125.9, 125.4, 123.9, 122.6, 120.9, 61.8, 58.5, 52.3, 51.2, 45.0, 35.3.

EM (ES⁺): 340.1543 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$, 340.1543; encontrada, 340.1550.

(2R, 4S, 5S)-5-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)4-((E)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (endo-72z)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52z** (78.0 mg, 0.26 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (22.4 mg, 23.3 μ L, 0.20 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (7.4 mg, $20 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (26.0 mg, $22 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (40 μ L, 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 14 h

conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 10:1), al compuesto *endo*-**72z** (66.0 mg, 80%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: -44.0 ($c = 0.14$, CHCl_3), 90% *ee*.

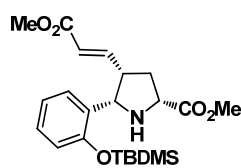
HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 28.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72z** y 31.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72z**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 15.5, 9.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.43 – 3.24 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 13.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.22 (bs, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 166.4, 148.1, 147.4, 147.3, 132.7, 121.4, 113.1, 112.4, 108.9, 101.7, 64.0, 58.5, 52.1, 51.3, 43.7, 34.5.

EM (EI+): 411.03 ([$M+H$], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{Br}$, 411.0317; encontrada, 411.0310.

(2*R*, 4*S*, 5*S*)-5-(2-(*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-pirrolidina 2-carboxilato de metilo (*endo*-72ab**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52ab** (40.0 mg, 0.13 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μL , 0.1 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno)

(20 μL , 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 20 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 5:1), a una mezcla 66:33 de los aductos *endo*-**72ab** y α,β -*endo*-**72ab** (19.7 mg, 47%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: -36.3 ($c = 0.19$, CHCl_3), >99% *ee*.

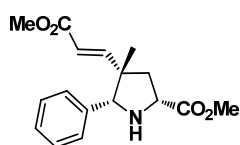
HPLC: Daicel Chiralpak IC, i PrOH-*n*hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 30.6 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**72ab** y 32.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**72ab**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.23 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 166.4, 152.6, 148.3, 148.2, 130.0, 129.3, 128.1, 127.4, 121.2, 121.2, 121.0, 117.6, 60.0, 58.9, 52.3, 51.3, 45.0, 34.9, 25.9, 18.3, -4.0, -4.2.

EM (ES+): 420.22 ([M+H], 10). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$, 420.2200; encontrada, 420.2212.

(2R, 4S, 5S)-4-Metil-4-((E)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina 2-carboxilato de metilo (*endo*-75c)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (23.8 mg, 0.13 mmol) y el dieno **70c** (12.6 mg, 0.1 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL , 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 30 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), al compuesto *endo*-**75c** (10.9 mg, 36%, aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -9.4 ($c = 0.7$, CHCl_3), 78% *ee*

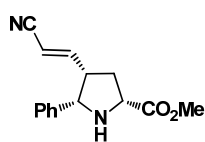
HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH}$ - n hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 12.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**75c** y 14.3 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**75c**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44 – 7.25 (m, 5H), 6.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.54 (Bs, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.3, 9.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 166.7, 152.9, 138.6, 128.2, 127.8, 127.4, 118.54, 73.4, 57.5, 52.4, 51.4, 47.8, 41.5, 23.5.

EM (EI+): 303.15 ([M+H], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 303.1471; encontrada, 303.1467.

(2R, 4S, 5S)- 4-((E)-2-Cianovinil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo*-75e)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70e** (15.8 mg, 0.2 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (7.4 mg, $20 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (26.1 mg, $22 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (40 μL , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a temperatura

ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), a una mezcla 15:85 de los aductos *endo:exo-75e* (26.1 mg, 51%, aceite incoloro).

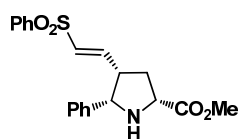
$[\alpha]_D^{20}$: +20.5 ($c = 0.6$, CHCl_3), 99% *ee* (*endo-75e*) y 99% *ee* (*exo-75e*)

HPLC: Daicel Chiralpak IB, $i\text{PrOH-nhexano}$ 10-90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 29.9 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo-75c* y 50.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo-75c* y 34.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-*exo-75c* y 54.0 min (2*R*,4*R*,5*S*)-*exo-75c*

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 – 7.10 (m, 5H), 6.19 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 16.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 – 2.93 (m, 1H), 2.53 – 2.26 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H).

EM (EI+): 257.30 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$, 257.1284; encontrada, 257.1294.

(2*R*, 4*S*, 5*S*)- 4-((*E*)-2-(Fenilsulfonil)vinil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo-75g*)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (23.0 mg, 0.13 mmol) y el dieno **70g** (19.4 mg, 0.1 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL , 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1), a una mezcla 50:50 de los aductos *endo:exo-75g* (13.0 mg, 35%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +17.3 ($c = 1.3$, CHCl_3), 62% *ee* (*endo-75g*) y 73% *ee* (*exo-75g*)

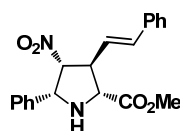
HPLC: Daicel Chiralpak IC, $i\text{PrOH-nhexano}$ 40-60, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 48.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo-75g* y 78.0 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo-75g*; 45.1 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*exo-75g* y 63.9 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*exo-75g*.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 6H), 6.48 (dd, $J = 15.1, 9.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 18.5, 10.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 171.8, 144.3, 142.4, 138.5, 138.3, 136.8, 131.6, 131.3, 130.6, 129.0, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 126.9, 126.7, 126.5, 126.0, 125.8, 125.4, 125.3, 66.8, 64.0, 57.2, 56.9, 51.0, 50.8, 47.1, 43.9, 34.1, 32.4.

EM (EI+): 372.13 ([M+H], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₅H₁₇NO₄S, 372.1264; encontrada, 372.1275.

(2R, 3S, 4R, 5R)-4-Nitro-5-fenilpirrolidina-3-((E)-estiril)-2-carboxilato de metilo (exo-75j)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α-iminoéster **52a** (23.0 mg, 0.13 mmol) y el dieno **70j** (17.5 mg, 0.1 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-BTfM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, 11.10⁻³ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL, 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 15 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), al compuesto *endo*-**75j** (19.0 mg, 54%, sólido amarillo-marrón).

P.f.: 103.8-106.5 °C

[α]_D²⁰: +34.0 (c = 1.9, CHCl₃), >99% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 18.7 min (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-**75j** y 20.4 min (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-**75j**.

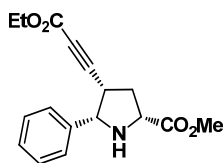
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.28 (m, 10H), 6.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 5.17 (sa, 1H), 4.81 (sa, 1H), 3.98 (sa, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (sa, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 135.8, 134.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 126.6, 126.5, 125.4, 94.9, 66.7, 65.4, 52.9, 29.7.²⁹⁹

EM (ES+): 353.15 ([M+H], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₂₀H₂₁N₂O₄, 353.1495; encontrada, 353.1502.

299. Dada la baja relajación de los carbonos en el compuesto **75j** únicamente se detectaban los carbonos aromáticos, por ello el espectro completo de ¹³C-RMN se obtiene a partir del espectro bidimensional HMBC.

(2R, 4S, 5S)-4-((E)-Etoxi-3-oxopropen-1-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*endo*-75I)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (23.8 mg, 0.13 mmol) y el dieno **70I** (12.4 mg, 0.1 mmol), en presencia de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol), (*R*)-BTFM-Segphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y KHMDS (0.5 M en tolueno) (20 μL , 0.01 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente durante 30 h conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1), a una mezcla 88:12 de los aductos *endo*-75I y α,β -*endo*-75I (20.8 mg, 69%, aceite amarillento).

$[\alpha]_D^{20}$: -19.6 ($c = 0.48$, CHCl_3), 90% *ee*

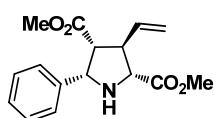
HPLC: Daicel Chiralpak IB, i PrOH-*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 230$ nm), t_R : 14.2 min (2*S*,4*R*,5*R*)-*endo*-75I y 15.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-*endo*-75I.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 3H), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.98 (sa, 1H), 2.60 (ddd, $J = 13.0, 8.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.49 – 2.31 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 153.3, 138.6, 128.2, 127.9, 127.4, 87.3, 66.1, 61.7, 59.1, 52.5, 36.5, 36.5, 13.9.

EM (ES+): 302.14 ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$, 302.1386; encontrada, 302.1386.

(2R,3R,4R,5S)-5-Fenil-3-vinilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (α,β -*endo*-72a)²⁹⁰



Sobre una disolución de (*R*)-BTFM-Garphos (**L77**) (13.0 mg, $11 \cdot 10^{-3}$ mmol) y AgOAc (1.7 mg, $10 \cdot 10^{-3}$ mmol) en tolueno (0.25 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del α -iminoéster **52a** (23.0 mg, 0.13 mmol) en tolueno (0.75 mL), NaO^tBu (2 M en THF) (5 μL , 0.01 mmol) y 2,4-pentadienoato de metilo (11.2 mg, 11.6 μL , 0.10 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 h, se diluye con diclorometano

290. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-Segphos como ligando.

y se lava con una disolución de hidróxido amónico (28-32 %) (3 x 5 mL) y brine (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1) proporcionando el compuesto α,β -*endo*-**72a** (9.8 mg, 34%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: + 2.1 (c = 0.8, CHCl₃), 47% ee.

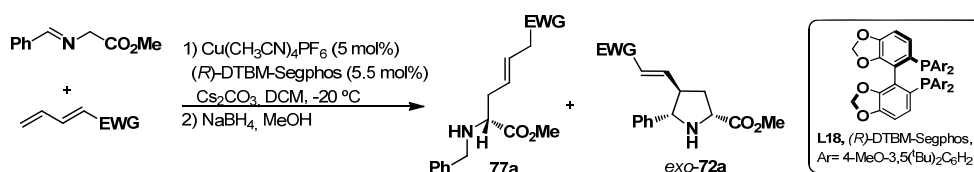
HPLC: Daicel Chiralpak OJ-H, ⁱPrOH-*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 230 nm), *t_R*: 21.6 min (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*endo*-**72a** y 24.6 min (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*endo*-**72a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 – 7.22 (m, 5H), 5.86 – 5.71 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 18.8, 13.7 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 171.8, 139.4, 136.5, 128.3, 127.8, 127.0, 117.5, 65.6, 64.7, 56.4, 52.4, 51.4, 50.6.

EM (EI+): ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₆H₁₉NO₄, 289.1314; encontrada, 289.1327.

5.3.5. Adición 1,6 de α -iminoésteres a 1,3-dienos. Procedimiento general.²⁹⁴



(*R,E*)-6-(Bencilamino)3-heptenodioato de dimetilo (**77a**)

Sobre una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (25.9 mg, 22.10⁻³ mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (7.4 mg, 20.10⁻³ mmol) y Cs₂CO₃ (13.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (1.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -20 °C, se adiciona sucesivamente una disolución del α -iminoéster **52a** (92.0 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (1.5 mL), y 2,4-pentadienoato de metilo (44.8 mg, 46.4 μ L, 0.40 mmol). Se agita a -20 °C durante 8 h, hasta observar una completa desaparición del dieno **70a** mediante cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se

294. El aducto racémico se preparó siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (\pm)-DTBM-Segphos como ligando.

lava con una disolución de hidróxido amónico (28-32 %) (3 x 5 mL) y brine (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en MeOH (4 mL) y se adiciona NaBH₄ (19.7 mg, 0.52 mmol). La reacción se agita a -20 °C durante 8 horas, se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl (4 mL) y se extrae con diclorometano (2 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con brine, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 7:3) proporcionando el compuesto *exo*-**77a** (87.9 mg, 75%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$: +9.4 (*c* = 1.9, CHCl₃), 91% *ee*.

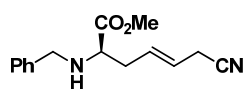
HPLC: Daicel Chiralpak OJ-H, *i*PrOH–*n*hexano 20-80, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R*: 18 min (*R*)-**77a** y 20 min (*S*)-**77a**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 – 7.21 (m, 5H), 5.66 – 5.36 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0, 172.1, 139.6, 129.3, 128.4, 128.3, 127.1, 125.3, 60.3, 52.0, 51.8, 51.7, 37.8, 36.3.

EM (ES+): 292.1 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES+): Calculada para C₁₆H₂₁NO₄, 292.1543; encontrada, 292.1550.

(*R,E*)-2-(Bencilamino)-6-ciano-4-hexenoato de metilo (**77e**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α -iminoéster **52a** (47.6 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70e** (15.8 mg, 0.2 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10·10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, 11·10⁻³ mmol) y Cs₂CO₃ (13.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a -20 °C durante 10 h, tras el *proceso estándar de aislamiento* y posterior reducción con NaBH₄ (9.8 mg, 0.27 mmol) en MeOH (2 mL) durante 8 h a -20 °C conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 7:3) a una mezcla 90:10 de los compuestos **77e:exo-75e** (34.1 mg, 66%, aceite incoloro).

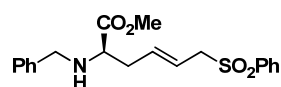
HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH–*n*hexano 10-90, flujo 0.7 mL/min (λ = 230 nm), *t_R*: 42.5 min (*R*)-**77e** y 44.8 min (*S*)-**77e**. 46% *ee*

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.89 – 5.72 (m, 1H), 5.55 – 5.37 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.01 (sa, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 139.5, 131.3, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.2, 127.2, 120.6, 60.0, 51.9, 36.0, 31.9, 20.4.

EM (EI+): 258.1 ([M+H], 10). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₅H₁₈N₂O₂, 258.1368; encontrada, 258.1370.

(*R,E*)-2-(Bencilamino)-6-(fenilsulfonil)4-hexenoato de metilo (77g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α-iminoéster **52a** (47.6 mg, 0.26 mmol) y el dieno **70g** (38.8 mg, 0.2 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), (*R*)-DTBM-Segphos (**L18**) (13.0 mg, 11.10⁻³ mmol) y Cs₂CO₃ (13.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a -20 °C durante 10 h, tras el *proceso estándar de aislamiento* y posterior reducción con NaBH₄ (9.8 mg, 0.27 mmol) en MeOH (2 mL) durante 8 h a -20 °C conduce, tras cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 7:3) a una mezcla 88:12 de los compuestos **77g:exo-75g** (38.1 mg, 51%, aceite incoloro).

[α]_D²⁰: + 9.7 (*c* = 1.9, CHCl₃), >80% *ee*

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-*n*hexano 5-95, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*_R: 54.0 min (*S*)-**77g** y 59.4 min (*R*)-**77g**.

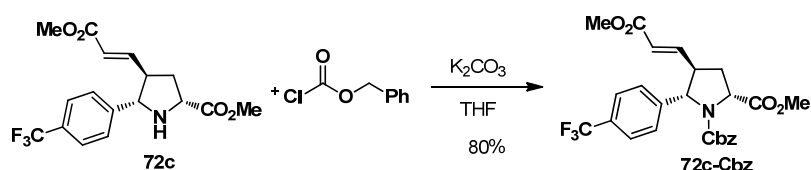
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 7.5, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 5H), 5.56 – 5.39 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.82 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.6, 139.5, 138.5, 136.3, 133.7, 129.1, 128.4, 128.3, 127.2, 119.4, 118.0, 59.9, 59.9, 52.0, 51.9, 36.3.

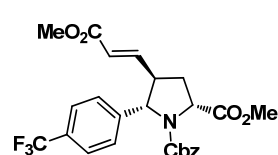
EM (EI+): 374.1 ([M+H], 1). **EMAR** (EI+): Calculada para C₂₀H₂₄NO₄S, 374.1426; encontrada, 374.1403.

5.3.6. Doble cicloadición 1,3-dipolar de α -iminoésteres y 1,3-dienos. Procedimiento general.

Protección del aducto **72c**



(2*R*,4*R*,5*S*)-1-Carboxibencil-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxoprop-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (**72c-Cbz**)



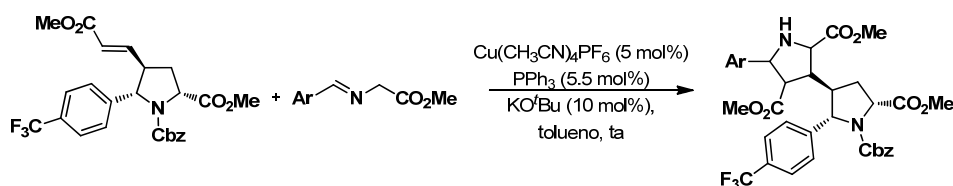
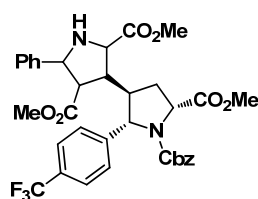
Sobre una disolución de *exo*-**72c** (80 mg, 0.22 mmol) en acetonitrilo (9 mL) a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente K_2CO_3 (48.6 mg, 0.35 mmol) y cloroformiato de bencilo (37.7 μ L, 45.0 mg, 0.26 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h y se adiciona H_2O (5 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 5 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano:EtOAc 4:1), obteniéndose el compuesto **72c-Cbz** (86.5 mg, 80%, aceite incoloro).

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (dd, $J = 27.0, 10.9$ Hz, 4H), 7.31 (s, 2H), 7.16 (dd, $J = 13.1, 7.0$ Hz, 2H), 6.91 – 6.73 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.16 – 4.92 (m, 1H), 4.85 – 4.50 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 20.6, 10.7$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.8, 166.1, 154.7, 154.0, 145.2, 144.8, 144.4, 135.4, 130.3, 129.9, 129.6, 129.4, 129.0, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 126.0, 125.5, 123.6, 122.4, 118.8, 67.5, 67.0, 59.9, 59.4, 53.4, 52.5, 51.7, 50.7, 49.6, 35.9, 35.9, 34.8, 34.3, 32.0, 31.9.

EM (ES⁺): 492.2 ([M+H], 100). EMAR (ES⁺): Calculada para $C_{25}H_{25}F_3NO_6$, 492.1628; encontrada, 492.1638.

Síntesis de las 2,3-bispirrolidinas

**(2*S*,3*R*,3'*R*,5*R*)-1-Carboxibencil-5'-(2-tienil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-[3,3'-bipirrolina]- 2',4',5-tricarboxilato de metilo (76ca-Cbz)**

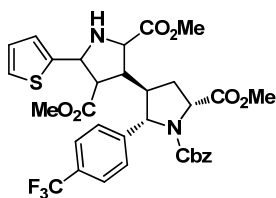
Sobre una disolución de PPh₃ (**L78**) (2.9 mg, 11.10⁻³ mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol) y el aducto **72c-Cbz** (98.3 mg, 0.2 mmol) en tolueno (1.0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del α-iminoéster **52a** (46.0 mg, 0.26 mmol) en tolueno (1.0 mL) y KO^tBu (1 M en THF)

(10 μL, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8 h, se diluye con diclorometano y se lava con una disolución de hidróxido amónico (28-32 %) (3 x 5 mL) y brine (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1) proporcionando el compuesto **76ca-Cbz** (64.2 mg, 48%, aceite incoloro).

[α]_D²⁰: + 48.2 (c = 4.6, CHCl₃)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 – 6.67 (m, 14H), 5.23 – 4.35 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.87 – 3.50 (m, 4H), 3.38 – 3.07 (m, 3H), 3.04 – 2.53 (m, 3H), 2.48 – 2.12 (m, 2H).

EM (ES⁺): 669.2 ([M+H], 100). EMAR (ES⁺): Calculada para C₃₃H₃₆F₃N₂O₈, 669.2418; encontrada, 669.2421.

(2*S*,3*R*,3'*R*,5*R*)-1-Carboxibencil-5'-(2-tienil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-[3,3'-bipirrolina]- 2',4',5-tricarboxilato de metilo (76cn-Cbz)

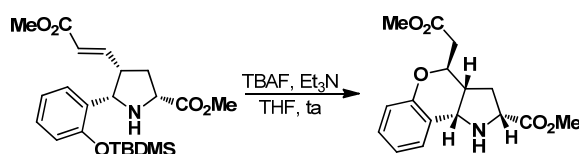
Siguiendo el procedimiento anterior, la reacción entre el α-iminoéster **52n** (47.6 mg, 0.26 mmol) y el compuesto **72c-Cbz** (98.3 mg, 0.2 mmol), en presencia de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (3.7 mg, 10.10⁻³ mmol), PPh₃ (**L78**) (2.9 mg, 11.10⁻³ mmol) y KO^tBu (1 M en THF) (10 μL, 0.01 mmol) en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente durante 16 h conduce, tras cromatografía

en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1), al compuesto **76cn-Cbz** (68.8 mg, 51%, aceite amarillento).

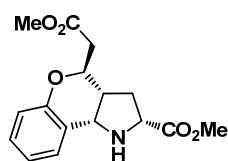
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.38 (m, 4H), 7.33 – 7.00 (m, 6H), 6.92 – 6.76 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 25.8, 13.3 Hz, 2H), 4.73 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 – 3.72 (m, 3H), 3.68 – 3.44 (m, 3H), 3.36 (s, *J* = 15.9 Hz, 3H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 2.91 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 – 1.81 (m, 1H).

EM (ES⁺): 675.2 ([M+H], 100). **EMAR** (ES⁺): Calculada para C₃₃H₃₄F₃N₂O₈S, 675.1982; encontrada, 675.2003.

5.3.7. Síntesis de los compuestos **78**, **81** y **83**



(2*R*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahidrocromeno[4,3-*b*]pirrol-2-carboxilato de metilo (**78**)



Sobre una disolución de *endo*-**72ab** (30.0 mg, 0.071 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente Et₃N (10 μL, 7.18 mg, 0.071 mmol) y TBAF (1M en THF) (71 μL, 0.071 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y se diluye con diclorometano, se lava con agua () y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 4:1) proporcionando el compuesto **78** (10.8 mg, 50%, aceite incoloro).

[α]_D²⁰: - 43.8 (c = 0.2, CHCl₃)

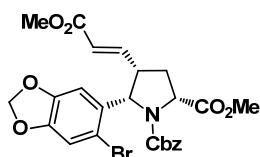
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 170.9, 154.0, 130.3, 129.4, 121.7, 120.4, 117.4, 72.4, 58.6, 56.6, 52.8, 52.0, 40.6, 38.3, 32.9.

EM (EI+): ([M+H], 5). **EMAR** (EI+): Calculado para C₁₆H₁₉NO₅, 305.1263; encontrada, 305.1250.

Funcionalización del nitrógeno pirrolidínico

(2*R*,4*S*,5*S*)-1-Carboxibencil-5-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (**80**)



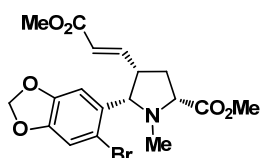
Sobre una disolución de *exo*-**72z** (135 mg, 0.63 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente K₂CO₃ (138.2 mg, 1.00 mmol) y clorofornato de bencilo (107 µL, 127.9 mg, 0.75 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se adiciona H₂O (5 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 5 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano:EtOAc 3:1), obteniéndose el compuesto **80** (66.0 mg, 80%, aceite amarillento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 28.4, 12.0 Hz, 3H), 4.45 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.76 – 3.61 (m, 5H), 3.39 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.17 (dd, *J* = 22.9, 12.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 166.1, 154.6, 148.0, 147.8, 144.1, 136.0, 131.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.1, 123.4, 113.2, 112.8, 112.5, 108.9, 101.8, 67.7, 67.2, 64.3, 63.6, 59.9, 52.6, 52.3, 51.6, 45.7, 45.0, 34.4, 33.5.

EM (EI+): ([M+H], 100). **EMAR** (EI+): Calculada para C₁₆H₁₉NO₄, 289.1314; encontrada, 289.1322.

(2*R*,4*S*,5*S*)-5-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((*E*)-3-metoxi-3-oxopropen-1-il)-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (**82**)



Sobre una disolución de *endo*-**72z** (135 mg, 0.63 mmol) en THF (8 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente se adiciona sucesivamente formaldehído (90 mg, 2.82 mmol) y NaBH₃CN (107 µL, 194 mg, 3.08 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se adiciona ácido acético (0.5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h y se diluye con

diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 y NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano: EtOAc 3:1) proporcionando el compuesto **82** (163.1 mg, 78%, aceite incoloro).

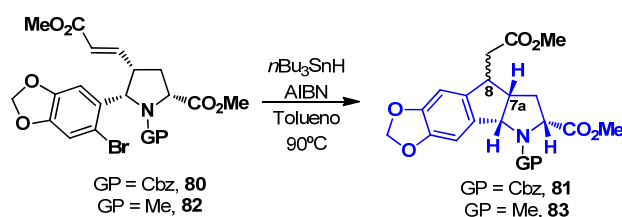
$[\alpha]_D^{20}$: - 39.3 ($c = 1.1$, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 15.5, 9.8$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.30 – 3.13 (m, 2H), 2.33 (dt, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 1H).

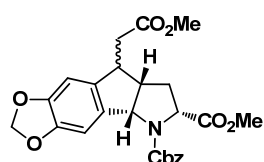
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 166.4, 148.6, 147.6, 147.4, 131.3, 121.2, 114.0, 112.5, 109.6, 101.6, 72.4, 67.2, 52.1, 51.3, 43.1, 39.9, 34.4.

EM (ES+): ($[\text{M}+\text{H}]$, 100). **EMAR** (ES+): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6$, 426.0546; encontrada, 426.0537.

Ciclación radicalaria para la obtención de **81** y **83**



(4*bS*,6*R*,7*aS*)-5-Carboxibencil-8-(2-metoxi-2-oxoetil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-*b*]pirrolo- (4*bH*)-6-carboxilato de metilo (**81**)



Sobre una disolución de *endo*-**72z-Cbz** (65.6 mg, 0.12 mmol) y $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (80.7 μL , 87.3 mg, 0.3 mmol) en tolueno (2.7 mL) bajo atmósfera inerte a 90 °C, se añade gota a gota, con ayuda de un perfusor, una disolución de AIBN (23.7 mg, 0.14 mmol) en tolueno (2.0 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción se mantiene a 90 °C durante 12h, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en éter etílico (5 mL), se añade una disolución saturada de KF (5 mL) y la mezcla se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano:EtOAc 10:1) para obtener

una mezcla inseparable 1:1 de compuestos *cis:trans* **81** como un aceite amarillento (37.0 mg, 66%).

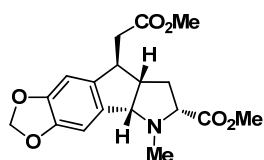
$[\alpha]_D^{20}$: -46.8 ($c = 0.09$, CHCl_3),

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50 – 7.30 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 0.5H), 6.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.5H), 6.54 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.50 – 5.05 (m, 3H), 4.39 (dt, $J = 17.5$, 10.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 24.7$, 13.6 Hz, 5H), 3.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.0$, 8.5 Hz, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 18.7$, 8.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 16.1$, 10.2 Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 14.3$, 7.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.6, 172.5, 172.5, 172.3, 172.2, 155.0, 155.0, 154.9, 148.3, 148.2, 147.8, 147.5, 136.3, 136.2, 136.1, 136.0, 135.5, 135.0, 134.6, 134.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 107.0, 106.8, 106.4, 106.2, 104.5, 104.3, 103.7, 103.5, 101.2, 67.5, 67.4, 67.3, 66.6, 65.8, 60.7, 60.4, 60.3, 60.0, 52.1, 51.9, 51.8, 51.6, 48.9, 48.0, 46.4, 45.4, 45.0, 44.8, 40.8, 39.9, 39.7, 35.6, 34.6, 34.1, 31.2, 30.0, 27.8, 26.9, 26.8, 17.5, 13.5.

EM (EI+): ($[\text{M}+\text{H}]$, 50). **EMAR** (EI+): Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_8$, 468.1652; encontrada, 468.1671.

(4*bS*,6*R*,7*aS*,8*S*)-8-(2-Metoxi-2-oxoetil)-5-metil-4*b*,5,6,7,7*a*,8-hexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-*b*]pirrolo-6-carboxilato de metilo ((7*a*,8-*trans*)-83**)**



Siguiendo el procedimiento anterior la reacción entre el aducto *endo*-**72z-Me** (163.0 mg, 0.383 mmol) en presencia de $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2.5 μL , 2.7 mg, 0.958 mmol), AIBN (65.5 mg, 0.460 mmol) en tolueno (10 mL) a 90 °C conduce tras cromatografía en columna a una mezcla 1:1.7 de

compuestos *trans:cis*-**83**.

(7*a*,8-*trans*)-**83**: (27.1 mg, 20%, aceite incoloro)

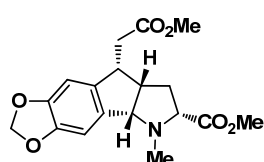
$[\alpha]_D^{20}$: + 45.5 ($c = 0.7$, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.61 (s, 7H), 3.36 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 10.1$, 7.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.4$, 4.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.9, 172.7, 148.2, 147.2, 138.5, 135.5, 105.2, 104.5, 101.2, 75.0, 70.3, 51.9, 51.6, 49.7, 48.1, 40.5, 40.3, 35.6.

EM (ES+): 348.14 ([M+H], 100). EMAR (ES+): Calculada para C₁₈H₂₂NO₆, 348.1441; encontrada, 348.1448.

(4b*S*,6*R*,7a*S*,8*R*)-8-(2-Metoxi-2-oxoetil)-5-metil-4b,5,6,7,7a,8-hexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':5,6]indeno[1,2-*b*]pirrolo-6-carboxilato de metilo ((7a,8-*cis*)-83)



El compuesto (7a,8-*cis*)-83 se obtiene con una impureza minoritaria inseparable: (43.5, 35%, aceite incoloro)

P.f.: 131.3-134.5 °C

[α]_D²⁰: +18.9 (c = 1.3, CHCl₃),

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (s, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.66 (s, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.53 (td, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 3.36 – 3.20 (m, 2H), 2.76 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 2.62 (s, *J* = 3.4 Hz, 3H), 2.53 (dd, *J* = 18.1, 8.2 Hz, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 173.3, 147.8, 147.3, 137.7, 136.2, 135.0, 120.4, 108.2, 107.8, 105.2, 104.0, 101.1, 101.0, 74.5, 70.0, 51.9, 51.7, 45.1, 42.7, 40.3, 35.8, 31.0.

EM (ES+): 348.14 ([M+H], 100). EMAR (ES+): Calculada para C₁₈H₂₂NO₆, 348.1441; encontrada, 348.1453.

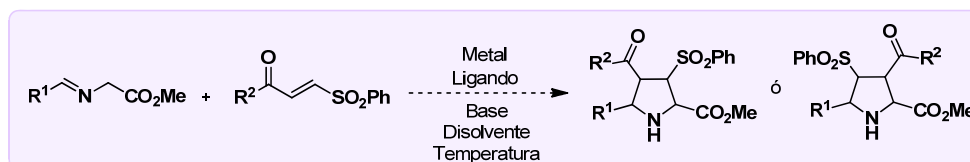
Anexo I

Además del trabajo recogido en esta memoria se ha participado colateralmente en otros proyectos relacionados con la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. Estos proyectos se encuentran en el marco de otras Tesis doctorales ya terminadas¹ o en realización.³⁰⁰

La estructura del presente anexo es la siguiente:

Apartado I: β -Sulfonilenonas como dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.

En este trabajo se estudió la utilización de dipolarófilos diactivados no simétricos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino. En concreto, se utilizaron β -sulfonilenonas como nuevos dipolarófilos. La elección del sistema catalítico adecuado permitió controlar la regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso (Esquema A.1).



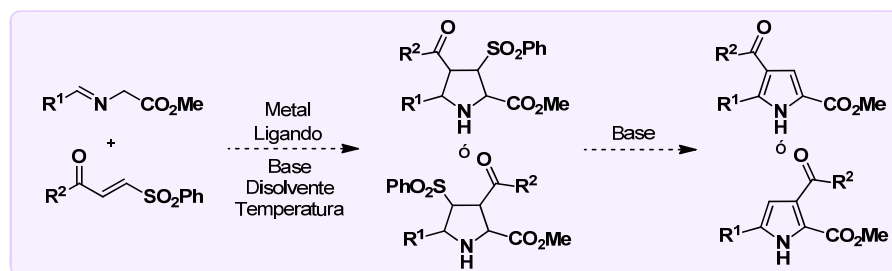
Esquema A.1

Apartado II: Aplicación a la síntesis de pirroles.

El enorme interés que presenta el anillo de pirrol ha propiciado la aparición de numerosos métodos para su preparación. En este apartado del anexo se describe brevemente el desarrollo de un nuevo método para la obtención de pirroles mediante cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino dipolarófilos sulfonilados y posterior tratamiento básico de las pirrolidinas resultantes (Esquema A.2).

1. a) Tesis Doctoral Rocío Robles-Machín: “Nuevos dipolarófilos y dipolos en cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino. Aplicaciones en catálisis asimétrica y síntesis de pirroles y oligopirroles”, **2010**, Universidad Autónoma de Madrid. b) Tesis Doctoral Ana María López Pérez: “Nuevos dipolarófilos en cicloadiciones [3+2] de iluros de azometino: aplicación a la síntesis asimétrica de pirrolidinas sustituidas”. **2011**, Universidad Autónoma de Madrid.

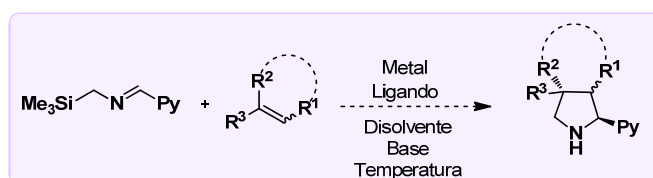
300. Tesis Doctoral de Ana Pascual Escudero, en realización, Universidad Autónoma de Madrid.



Esquema A.2

Apartado III: α -iminosililpiridinas como nuevos iluros de azometino.

El alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar en lo que respecta el dipolo ha sido menos estudiado. En este apartado, se describe brevemente la utilización de heteroaril-sililiminas como nuevos precursores de iluros de azometino en esta reacción (Esquema A.3).



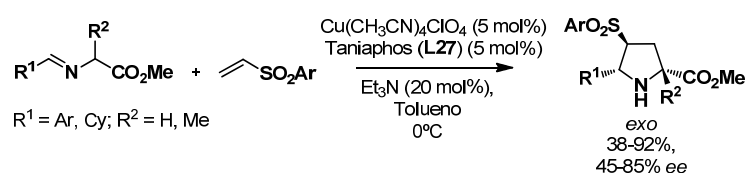
Esquema A.3

Apartado I

***β -Sulfonilenonas como dipolarófilos en la
cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica***

Como se mostró en el Capítulo de introducción (apartado 1.3.5) a pesar de la gran versatilidad que presenta el grupo sulfonilo, la utilización de sulfonas α,β -insaturadas en cicloadiciones 1,3-dipolares catalíticas asimétricas ha comenzado a estudiarse en los últimos años.

En nuestro grupo de investigación se ha iniciado un proyecto encaminado a aumentar la generalidad estructural y aplicabilidad sintética de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando dipolarófilos sulfonilados. En 2006 se describió la primera versión catalítica asimétrica de este proceso empleando la fenil vinil sulfona como dipolarófilo.⁵⁵ Tras una búsqueda de condiciones de reacción se encontró que el sistema catalítico Cu^{I} /Taniaphos proporcionaba los mejores resultados, permitiendo obtener 3-sulfonil pirrolidinas *exo* con buenas enantioselectividades (Esquema A.4).



Esquema A.4

Posteriormente, esta misma reacción fue estudiada por los grupos de Fukuzawa^{40r} y Wang⁵⁸ obteniendo buenos rendimientos y selectividades.

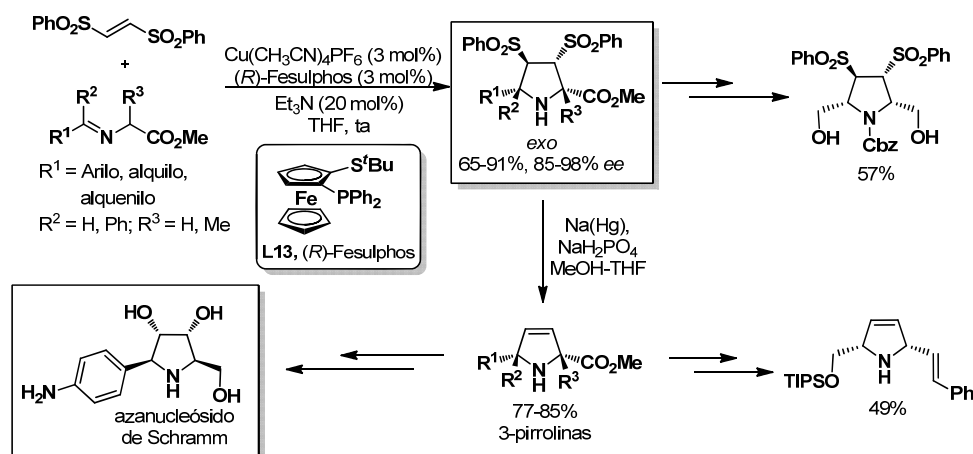
A continuación se pasó a evaluar dipolarófilos sulfonilados simétricos. La reacción entre α -iminoésteres y (*E*)-1,2-bissulfoniletileno catalizada por el complejo Cu^{I} /Fesulphos condujo a las bissulfonilpirrolidinas *exo* con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos. La posterior eliminación reductora de los dos grupos sulfonilos condujo a la formación de 3-pirrolinas con buenos rendimientos. Desde un punto de vista sintético, el bissulfoniletileno actuaba por tanto como equivalente sintético de acetileno. La utilidad de la reacción se aplicó a la preparación enantioselectiva de diferentes polihidroxipirrolidinas, entre ellos el azanucleósido de Schramm, un aza-azúcar con importantes propiedades biológicas (Esquema A.5).⁵⁹

55. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

40. r) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

58. G. Liang, M. -C. Tong, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101.

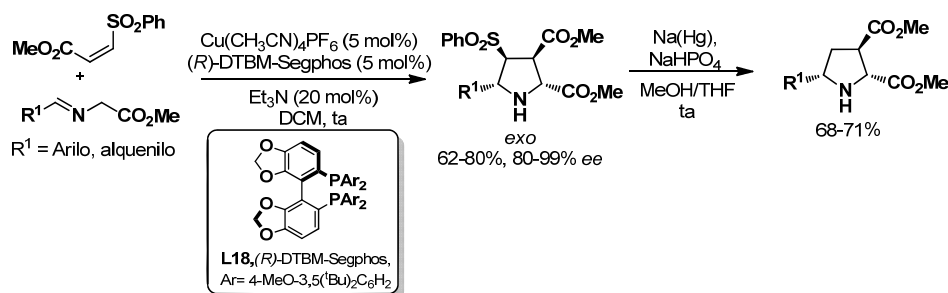
59. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.



Esquema A.5

Nuestro grupo de investigación estudió posteriormente dipolarófilos sulfonilados no simétricos en este tipo de reacciones. Esta reacción tiene un problema añadido, ya que no sólo hay que controlar la reactividad, diastereo- y enantioselectividad sino también la regioselectividad. En el año 2009 se describió la reacción entre α -iminoésteres derivados de la glicina y (Z) -2-sulfonilacrilatos,⁶¹ utilizando $\text{Cu}^I/(R)$ -DTBM-Segphos como sistema catalítico se obtuvieron las pirrolidinas correspondientes con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Cabe destacar que la regioselectividad de la reacción está controlada por el grupo sulfonilo y no por el grupo éster, por lo que tras posterior desulfonilación de los aductos se obtuvieron pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas, a diferencia de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen cuando se utilizan acrilatos como dipolarófilos. Por tanto, en esta secuencia de cicloadición seguida de desulfonilación el grupo sulfonilo actúa como controlador temporal de la regioselectividad de la reacción (Esquema A.6).

61. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

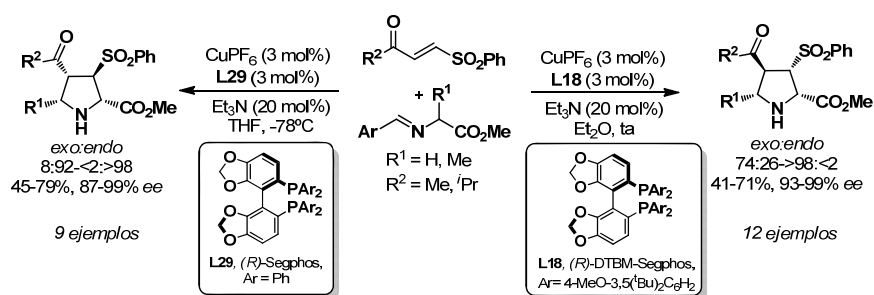


Esquema A.6

Recientemente el grupo de Wang ha descrito la misma cicloadición catalizada por el complejo Ag^I/TF-Biphamphos obteniendo los aductos *endo* cuya regioselectividad viene controlada en esta ocasión por el grupo éster.

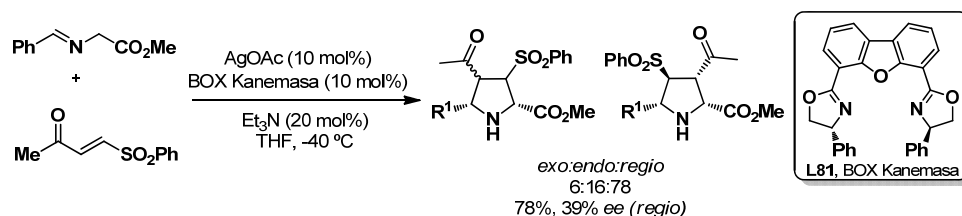
Los excelentes resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre iluros de azometino y 2-sulfonilacrilatos nos animó a seguir ampliando este estudio a otros dipolarófilos sulfonilados. En concreto nos planteamos estudiar la reactividad de β-fenilsulfonilenonas.

Como sustrato modelo se escogió la reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y la (*E*)-4-(fenilsulfonil)-3-buten-2-ona. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar sales de Cu^I y la familia de ligandos Segphos, obteniendo las pirrolidinas correspondientes cuyo control regioquímico viene determinado por el grupo carbonilo. Así, al utilizar Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fuente metálica y (*R*)-Segphos como ligando en THF a -78 °C se obtuvo como producto mayoritario la pirrolidina *endo* con moderados rendimientos y elevados niveles de diastereo- y enantioselectividad. En cambio al utilizar Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fuente metálica y el ligando muy voluminoso (*R*)-DTBM-Segphos, en Et₂O a temperatura ambiente, se obtuvo la pirrolidina *exo* como producto mayoritario (Esquema A.7).



Esquema A.7

Al utilizar sales de Ag^{I} se obtuvo como producto mayoritario la pirrolidina correspondiente al control regioquímico de la reacción por el grupo sulfonilo. Los mejores resultados se obtuvieron en presencia de AgOAc y la bisoxazolina de Kanemasa en THF a -40°C (Esquema A.8).



Esquema A.8

Este estudio dio lugar a la publicación en el *Journal of Organic Chemistry* que se recoge en este Anexo, donde se describen con mayor detalle los resultados correspondientes a dicha investigación.

Apartado II

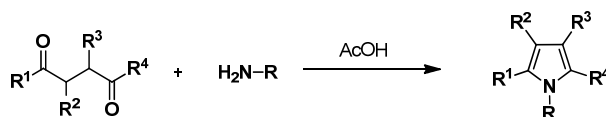
Aplicación a la síntesis de pirroles

El anillo de pirrol es uno de los sistemas heterocíclicos π -excedentes más comunes e importantes en química orgánica, ya que está presente en numerosos productos naturales y moléculas bioactivas.^{301,302,303} En comparación con las aminas y otros heterociclos nitrogenados el pirrol presenta una baja basicidad, que se atribuye a la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno en el anillo aromático. Por otra parte, los anillos de pirrol son susceptibles de degradación ya que se oxidan con facilidad, lo que dificulta su aislamiento y purificación.

El enorme interés y utilidad biológica que presenta el anillo de pirrol ha favorecido el desarrollo de numerosos métodos para su preparación,³⁰⁴ siendo especialmente relevantes los que permiten el acceso a pirroles altamente funcionalizados con diversos patrones de sustitución.

Dentro de los métodos clásicos de síntesis de pirroles destacan:

1. Síntesis de Pall-Knorr³⁰⁵ (ciclocondensación de aminas primarias o amoniaco con compuestos 1,4-dicarbonílicos) (Esquema A.9).



Esquema A.9

301. E. Baltazzi, L. I. Krimen, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 511.

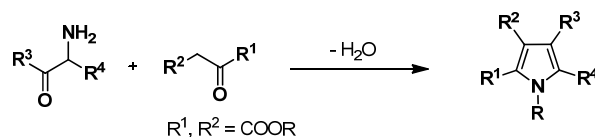
302. a) A. Hall, S. Atkinson, S. H. Brown, I. P. Chesell, A. Chowdhury, G. M. P. Gibin, P. Goldsmith, M. P. Healy, K. S. Jandu, M. R. Johnson, A. D. Michel, A. Naylor, J. A. Sweeting, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1200. b) A. Gossauer, *Pyrrole, Houben-Weyl; Thieme*: **1994**, 556. b) R. A. Jones *Pyrroles, Part II; Wiley*, **1992**. c) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753. d) S. T. Handy, Y. Zhang, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 411. e) C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 517. f) R. Rossi, F. Bellina, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213. Revisiones bibliográficas recientes: g) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3706. h) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J. –F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.

303. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, John Wiley & Sons: **1997**.

304. Revisiones bibliográficas recientes sobre síntesis de pirroles: a) V. F. Ferreira, M. C. V. de Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 411. b) G. Balme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6238. c) C. Schmuck, D. Rupprecht, *Synthesis* **2007**, 20, 3095. d) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Arkivoc* **2007**, 121. e) N. Ono, *Heterocycles* **2008**, 75, 243. Revisión bibliográfica sobre síntesis de heterociclos aromáticos: f) T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 2491.

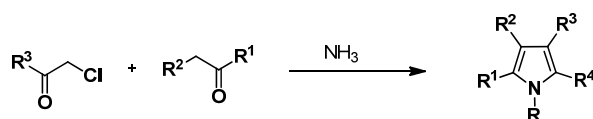
305. a) L. Knorr, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1635. b) C. Paal, *Chem. Ber.* **1885**, 18, 367.

2. Síntesis de Knorr:^{305a} ciclocondensación de un compuesto α -aminocarbonílico y una cetona activada (Esquema A.10).



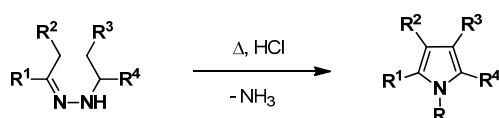
Esquema A.10

3. Síntesis de Hantzsh:³⁰⁶ ciclocondensación de α -clorometilcetonas y β -cetoésteres con amoníaco (Esquema A.11)



Esquema A.11

4. Síntesis de Piloty-Robinson:³⁰⁷ ciclación de una diimina en presencia de ácido clorhídrico con la pérdida de amoníaco (Esquema A.12)



Esquema A.12

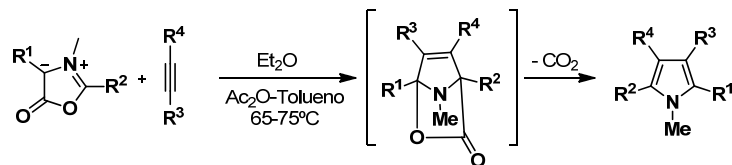
Aunque estos métodos son muy utilizados, presentan ciertas limitaciones en cuanto a la regioselectividad, compatibilidad funcional y variedad de patrones de sustitución. Por ello, en los últimos años han aparecido nuevos métodos para su preparación. En concreto, la cicloadición 1,3-dipolar entre münchonas y alquinos o alquenos disustituídos proporcionan, tras pérdida de CO_2 , pirroles tetrasustituídos con buenos rendimientos (Esquema A.13).³⁰⁸

305. a) L. Knorr, *Chem. Ber.* 1884, 17, 1635.

306. A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1890**, 23, 1474.

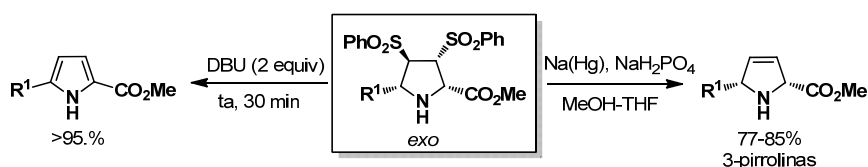
307. a) O. Piloty, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 489. b) R. Robinson, G. M. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1918**, 43, 639.

308. B. P. Coppola, M. C. Noe, D. J. Schwartz, R. L. Abdon, B. M. Trost, *Tetrahedron* **1994**, 50, 93.



Esquema A.13

Como se ha indicado en la primera parte de este Anexo, nuestro grupo de investigación ha desarrollado la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y 1,2-bisulfoniletlenos obteniendo las pirrolidinas con buenos resultados (Esquema A.5).⁵⁹ La posterior eliminación reductora de ambos grupos sulfonilo con amalgama de sodio dio lugar a las correspondientes 2-pirrolinas. De manera complementaria, cuando las sulfonilpirrolidinas se trataron en medio básico se produjo la eliminación básica de ambos grupos sulfonilo para dar lugar al correspondiente pirrol 2,5 disustituido (Esquema A.14).



Esquema A.14

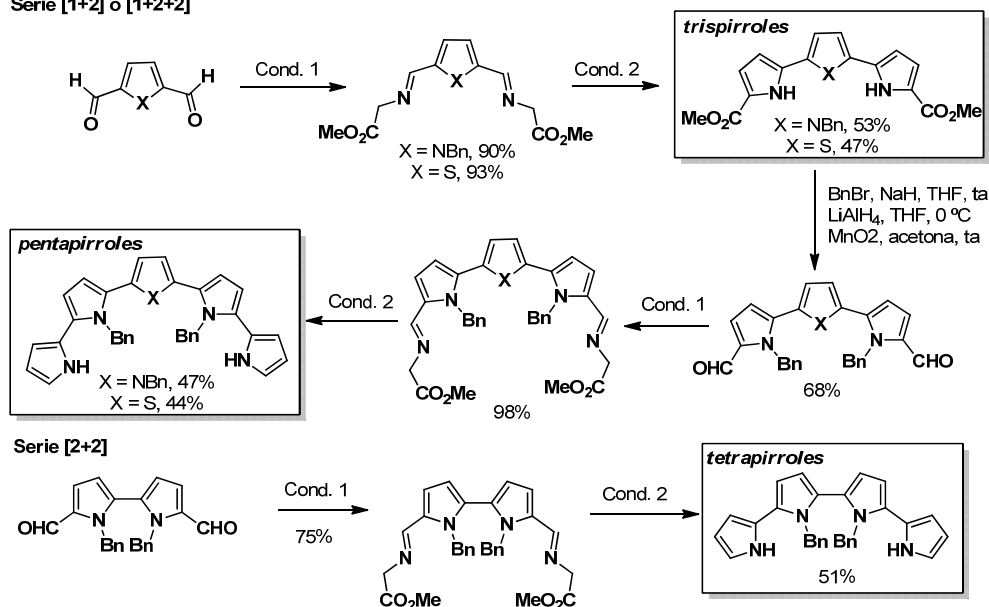
Esta metodología de síntesis de pirroles se aplicó a la síntesis de polipirroles. Mediante una secuencia de formación de bis(iminoésteres), cicloadición 1,3-dipolar empleando y 1,2-bisulfoniletleno como dipolarófilo y eliminación básica de los grupos sulfonilo, se obtuvieron los correspondientes tripirroles con buenos rendimientos.

Un aspecto muy destacado de este procedimiento de síntesis de oligopirroles mediante doble cicloadición 1,3-dipolar es que permite la incorporación de dos unidades pirrónicas en un único proceso sintético. Por otra parte, estos pirroles se obtuvieron como diésteres sustituidos en las posiciones α y α' . Por tanto, la conversión de las unidades éster en grupos formilo permitió repetir la secuencia de formación del bis(α -iminoéster) y cicloadición/aromatización, incrementando la cadena oligopirrónica en otras dos unidades de pirrol con moderados rendimientos. Esta secuencia iterativa $[n+2+2]$ de construcción oligopirrónica se muestra en el Esquema A.15. Análogamente, si la reacción tiene lugar a partir de un 2,2-bispirrol-

59. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

dialdehído, mediante una secuencia [2+2] de cicloadición y eliminación básica se obtuvieron los tetrapirroles.³⁰⁹

Serie [1+2] ó [1+2+2]



Cond. 1: $\text{ClH H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, Et₃N, EtOH, SiO₂, ultrasonidos

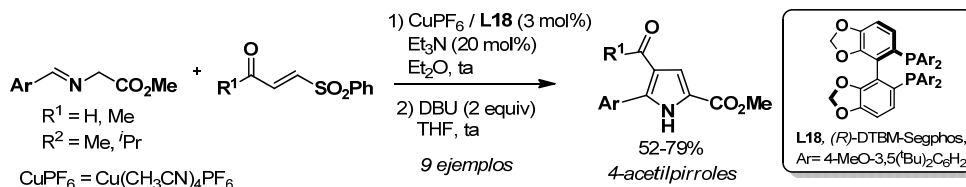
Cond. 2: a) $\text{PhO}_2\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, PPh₃, Et₃N, 4 Å MS, DCM, ta. b) DBU, ta

Esquema A.15

Como se ha comentado anteriormente, los procedimientos existentes aún son bastante limitados y presentan importantes inconvenientes, como son el elevado número de pasos sintéticos, la reducida compatibilidad funcional y el escaso alcance estructural. Teniendo todo esto en cuenta, nos planteamos como objetivo ampliar el alcance estructural del método de síntesis de pirroles 2,5-disustituidos a la síntesis de pirroles trisustituidos.

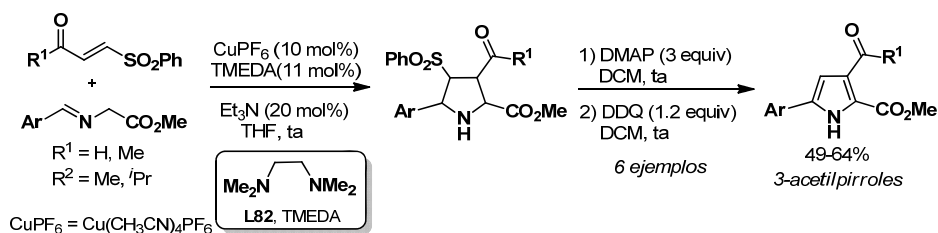
Tomando como base las condiciones de reacción puestas a punto anteriormente para la versión asimétrica de la cicloadición [3+2] entre iluros de azometino y β-sulfonilenoas, nos planteamos aprovechar la reactividad del grupo sulfonilo como grupo saliente para desarrollar un método de preparación de pirroles 2,4,5-trisustituidos. Tras un amplio estudio de condiciones de reacción, se encontró que era imprescindible la utilización de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como sal metálica

y (*R*)-DTBM-Segphos como ligando para controlar la regioselectividad del proceso. A continuación se estudió la aromatización de las pirrolidinas comprobando que la adición de DBU al medio de reacción promovía la eliminación del grupo sulfonilo, obteniéndose el pirrol 2,4,5-trisustituido con moderados rendimientos (Esquema A.16).



Esquema A.16

De forma análoga, estábamos igualmente interesados en acceder a la síntesis de la serie de pirroles 2,3,5-trisustituídos, para lo que sería necesario cambiar el curso regioquímico de la cicloadición, de manera que sea el grupo sulfonilo el que controle la regioquímica del proceso. Como se observó en el apartado anterior al utilizar sales de plata como catalizador se producía una inversión en la regioselectividad. Tras optimizar las condiciones de la cicloadición en su versión racémica se obtuvieron las pirrolidinas 3-acetilsustituídas. El tratamiento básico (DMAP) y posterior oxidación con DDQ condujo a los 3-acetil pirroles con buenos rendimientos (Esquema A.17).



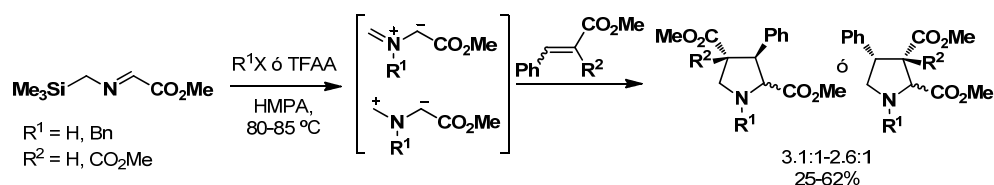
Esquema A.17

Este estudio forma parte de una publicación en el *Chemistry an European Journal* que se recoge a continuación, donde se describen con mayor detalle los resultados correspondientes a esta investigación.

Tal y como se muestra en el Capítulo 1 (apartado 1.5.6), a pesar del gran desarrollo que ha experimentado la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica en los últimos años, todavía presenta numerosas limitaciones, sobre todo en lo que respecta a la variedad estructural del 1,3-dipolo. Nuestro grupo de investigación se ha dedicado en los últimos años al estudio y ampliación de esta reacción.

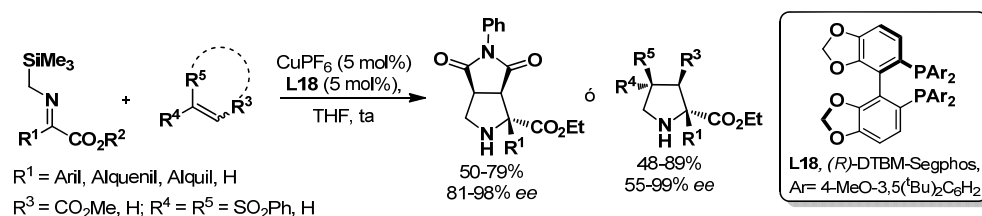
Las α -sililiminas han sido ampliamente utilizadas como precursores de iluros de azometino en reacciones no asimétricas, para proporcionar pirrolidinas racémicas no sustituidas en C-2, patrón de sustitución no accesible utilizando α -iminoésteres.

En 1985 el grupo de Achiwa³¹⁰ describió el único ejemplo descrito en la bibliografía utilizando α -sililiminoésteres como dipolos. La cicloadición transcurre con pobres rendimientos, regio- y diastereoselectividades (Esquema A.18).



Esquema A.18

En el año 2012, nuestro grupo de investigación desarrolló el primer ejemplo catalítico asimétrico para la reacción entre diferentes alquenos y α -sililiminoésteres.¹²⁷ La utilización de Cu^I/DTBM-Segphos como sistema catalítico dio lugar a las pirrolidinas no sustituidas en C-5 y con un centro cuaternario en C-2 con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema A.18).



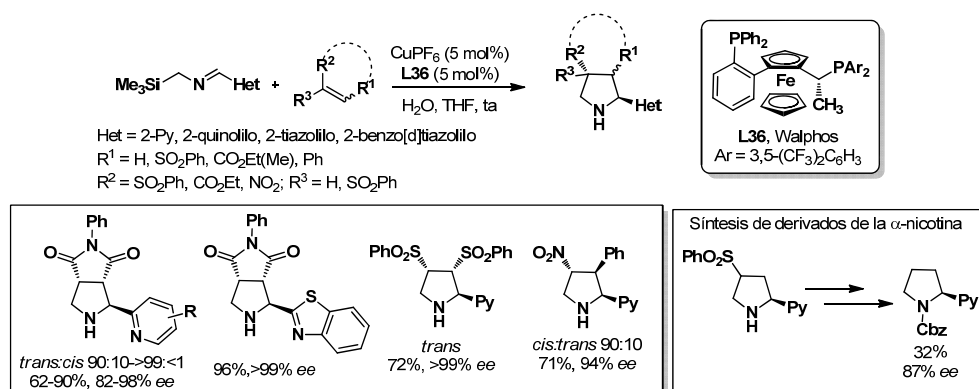
Esquema A.18

310. a) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Heterocycles* **1985**, 23, 1985. b) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2085.

127. J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8854.

Los excelentes resultados obtenidos previamente nos animaron a ampliar el alcance estructural de la reacción con respecto a la sililimina. Ya que habíamos demostrado previamente que la presencia de un grupo coordinante era esencial para que la reacción tuviera lugar, decidimos comenzar el estudio empleando heteroarilsililiminas.

Como sustrato modelo se escogió la reacción entre la *N*-fenilmaleimida y la 2-piridilsililimina. Tras un amplio estudio de las condiciones de reacción, se encontró que al utilizar $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ como sal metálica y Walphos como ligando quiral en THF a -10°C se obtuvieron los aductos correspondientes con buenos rendimientos, diastereo- y enantioselectividades. Cabe destacar que el método es compatible con diferentes grupos heteroarilo y varios dipolarófilos. La utilidad sintética de la reacción fue demostrada mediante la síntesis de derivados de la α -nicotina (Esquema A.19).



Esquema A.19

Este trabajo dio lugar a la publicación en el *Organic Letters* que se recoge a continuación donde se describen con mayor detalle los resultados correspondientes a dicha investigación.

Anexo II

Publicaciones

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. **"Cu-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with β -Phenylsulfonyl Enones. Ligand Controlled Diastereoselectivity Reversal"**
R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233.
2. **"Pyrrole and Oligopirrole Synthesis by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Sulfonyl Dipolarophiles"**
R. Robles-Machín, A. López-Pérez, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864.
3. **"Cu-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of α -iminoamides with activated olefins"**
M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.
4. **"Enantioselective synthesis of 4-aminopyrrolidine-2,4-dicarboxylate derivatives via Ag-catalyzed cycloaddition of azomethine ylides with alkylidene azlactones"**
M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649.
5. **"Enantioselective Synthesis of α -Heteroarylpyrrolidines by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of α -Silylimines"**
A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

Manuscrito en fase muy avanzada de preparación:

6. **"Highly Selective Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Dienes"**
M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed. Manuscrito en preparación.*